



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/135, 31/55, 31/445, 31/535, 31/40, 31/495, 31/35, C07D 211/14, 211/70, C07C 211/29, 211/41, 211/52, 211/40	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/04251 (43) Date de publication internationale: 5 février 1998 (05.02.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01409 (22) Date de dépôt international: 28 juillet 1997 (28.07.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/09531 29 juillet 1996 (29.07.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRELIÈRE, Jean- Claude [FR/FR]; 617, rue Antoine-Laurent Jussieu, F-34090 Montpellier (FR). FERRARA, Pascual [AR/FR]; Libouille Saint Assiscle, F-31290 Avignolet-Lauragais (FR). LEBOUTEILLER, Christine [FR/FR]; 12, chemin du Lader, F-31320 Pechabou (FR). PAUL, Raymond [FR/FR]; 75, rue des Chanterelles, F-34980 Saint-Gély du Fesc (FR). ROSENFELD, Jorge [AR/FR]; 9, chemin des Graves, F-31450 Montgiscard (FR). VAN BROECK, Didier [BE/FR]; 367, rue du Champ des Moulins, F-34570 Murviel-lès-Montpellier (FR).	(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2 place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR). (81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont requises.</i>	
(54) Title: USE OF AMINES TO PRODUCE DRUGS FOR PREVENTING TUMOUR CELL PROLIFERATION (54) Titre: AMINES POUR LA FABRICATION DE MEDICAMENTS DESTINÉS A EMPECHER LA PROLIFERATION DE CELLULES TUMORALES (57) Abstract The use of compounds capable of displacing tritiated cis N-cyclohexyl N-ethyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphenyl)allyl]amine from the receptors thereof, for preparing pharmaceutical compositions useful for preventing cell proliferation, is disclosed. (57) Abrégé La présente invention concerne l'utilisation de composés capables de déplacer la cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4- cyclohexylphényl)allyl]amine tritiée de ses récepteurs pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à s'opposer à la prolifération cellulaire.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

"Aminés pour la fabrication de médicaments destinés à empêcher la prolifération de cellules tumorales".

La présente invention concerne une nouvelle utilisation de composés ayant une bonne affinité pour les récepteurs sur lequel se fixe la cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine ainsi que des nouveaux composés possédant les mêmes propriétés.

5 La cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine, également connue sous le code CM 31747 ou SR 31747 et ci-après désignée « SR 31747 », est décrite dans EP 376850 qui fait aussi état de son activité immunosuppressive. Il a été trouvé que le SR 31747 empêche les cellules cancéreuses de proliférer et que, par conséquent, il peut exercer une activité antitumorale.

10 De plus, il a été trouvé que le SR 31747 possède des sites réceptoriels sur ces cellules.

Il a été enfin trouvé que tout produit capable de déplacer le SR 31747 tritié de ses récepteurs sur des cellules tumorales empêche la prolifération cellulaire. Plus particulièrement, il a été constaté que les composés capables de déplacer le
15 SR 31747 tritié (ci-après désigné « ^3H -SR 31747 ») de ses sites réceptoriels possèdent une activité antiproliférative cellulaire.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation de composés capables de déplacer la cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine tritiée de ses récepteurs pour la préparation de

20 compositions pharmaceutiques destinées à s'opposer à la prolifération cellulaire.

La capacité des composés envisagés pour l'utilisation selon la présente invention de déplacer le SR 31747 tritié de ses récepteurs peut-être aisément déterminée par voie biochimique à l'aide de ^3H -SR 31747 et de sa fixation sur les cellules.

Cette détermination peut-être effectuée avec des cellules tumorales choisies de façon appropriée, de préférence parmi des lignées cellulaires qui prolifèrent facilement *in vitro*, par exemple des cellules de myélomes humain, de carcinome de rein ou de
25 poumon humain ou encore sur des cellules de carcinome mammaire.

Dans le contexte de la présente invention, afin de pouvoir effectuer les déterminations dans des conditions standardisées permettant d'obtenir des résultats constants et reproductibles, on a arbitrairement choisi une lignée de cellules de tumeur mammaire humaine « MCF-7 ».
30

Egalement, dans le contexte de la présente invention on a choisi, arbitrairement le ^3H -SR 31747 dans lequel le tritium est fixé sur la liaison vinylique, mais le SR 31747

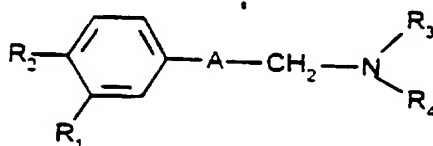
peut-être marqué de n'importe quelle façon car le marquage ne sert qu'à suivre le déplacement du produit de ses récepteurs.

La détermination de la capacité de déplacer le ^3H -SR 31747 de ses récepteurs présents sur des cellules, notamment de la lignée cellulaire MCF-7, a été effectuée en réalisant des essais de liaison totale et de liaison spécifique.

Selon la présente invention, tout produit qui, soumis à l'opération préliminaire ci-dessus, est capable de déplacer le ^3H -SR 31747 de ses récepteurs peut être utilisé pour la préparation de compositions pharmaceutiques anti-prolifération cellulaire.

Le SR 31747, en premier lieu, est capable de déplacer le ^3H -SR 31747 de ses récepteurs et possède une puissante activité inhibitrice de la prolifération cellulaire. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un composé capable de déplacer la cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine tritiée de ses récepteurs, choisi dans le groupe constitué par :

a) les amines de formule



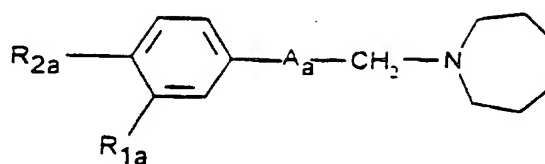
(I)

dans laquelle

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R_2 représente un cyclohexyle ;
- R_3 représente un cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;
- A représente un groupe choisi parmi : $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

b) les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (I) :

c) les amines de formule (II)



(II)

dans laquelle

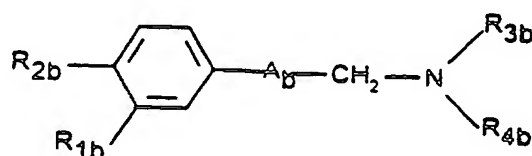
5 - A_a est un groupe choisi parmi les suivants : $-CO-CH_2-$; $-CH(OH)-CH_2-$; $-CH=CH-$; $C\equiv C-$;

- R_{1a} représente l'hydrogène ou un halogène ;

- R_{2a} est un groupe cyclohexyle ;

10 d) les sels d'addition d'un acide pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (II) ;

e) les amines de formule (III)



(III)

dans laquelle ;

15 - R_{1b} représente l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;

- R_{2b} représente le groupe cyclohexyle,

- R_{3b} représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

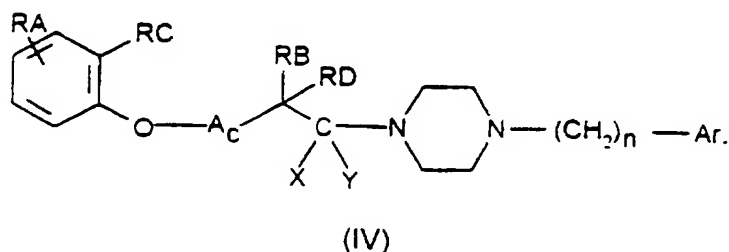
- R_{4b} représente un groupe alkyle en C_1-C_3 identique ou différent du groupe alkyle en R_{3b} ;

20 - R_{3b} et R_{4b} considérés ensemble pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique de 5 à 7 sommets, choisi parmi pipéridino, morpholino et pyrrolidino ;

- A_b représente le groupe $-CH_2CH_2-$ ou $-CH=CH-$;

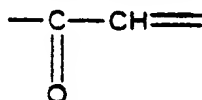
25 f) les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (III).

g) les amines de formule (IV)



dans laquelle

- 5 - A_r représente un groupe phényle, naphthyle, phényle substitué ou naphthyle substitué.
- n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 4.
- RB représente un groupe alkyle et, dans ce cas, A_c représente une liaison simple et RA et RC , identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un
- 10 atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi halogène, alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, et alcoxy,
- ou RB et RC forment ensemble un pont $-(CH_2)_p-$ avec p représentant 0, 1 ou 2 et dans ce cas RA représente un groupe hydroxy ou alcoxy situé en position 5 du noyau aromatique qui le porte ou RA représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, en
- 15 position quelconque du cycle aromatique,
- ou RB et RC forment ensemble un pont $-CH=$, et la liaison qui le lie au cycle aromatique est simple, et dans ce cas A_c représente un groupe CH_2 et RA représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou alcoxy situé en position 5 du cycle aromatique qui le porte,
- 20 - ou RB et RC forment ensemble une liaison et alors A_c représente un groupement



le carbonyle étant lié à l'oxygène et la liaison joignant A_c au carbone porteur de la chaîne latérale est double, et dans ce cas RA représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy ou alcoxy,

- 25 - lorsque RB représente un groupement alkyle, X et Y représentent chacun deux atomes d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupement $C=O$, et RD représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle
- lorsque RB et RC forment un pont, X et Y représentant chacun deux atomes d'hydrogène et RD , qui n'existe que lorsque toutes les liaisons du carbone qui le porte
- 30 sont simples, représente un atome d'hydrogène.



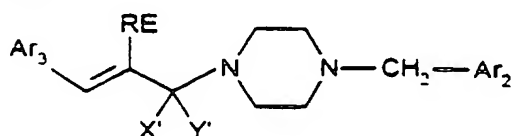
étant entendu que

- les termes « alkyle » et « alcoxy » désignent des groupes saturés linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme « substitué » affectant les substituants phényle et naphthyle signifie que ceux-ci peuvent être substitués par un à trois groupes choisis parmi hydroxy, alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alcoxy et halogène,

h) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (IV) .

i) les amines de formule (V)



(V)

dans laquelle ;

- Ar_2 et Ar_3 identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe phényle, ou naphthyle ou phényle substitué par un à trois groupes choisis parmi hydroxy, (C_1-C_6) alkyle, alcoxy, halogène et alkyle, et alkyle substitué par un ou plusieurs halogène ;

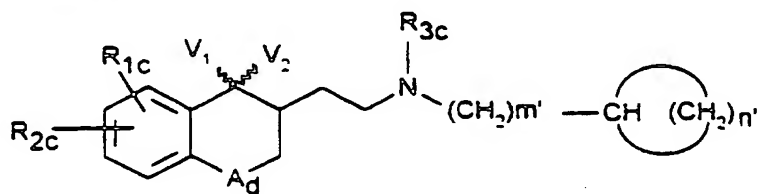
- X' et Y' représentent chacun deux atomes d'hydrogène ou forment ensemble un groupe oxo,

- RE représente un groupe (C_1-C_6) alkyle,

leurs isomères sous forme pure ou sous forme de mélange.

j) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (V)

k) les amines de formule (VI)



(VI)

dans laquelle :

- R_{3c} est H ou (C_1-C_3) alkyle ;

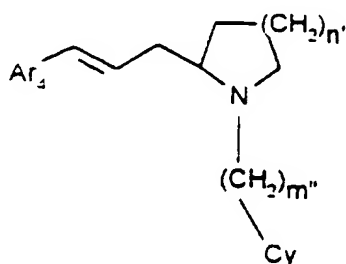
- R_{1c} et R_{2c} identiques ou différents, sont choisis parmi H, OH, (C_1-C_3) alkyle, (C_1-C_3) alcoxy, halogène et cyano ; V_1 et V_2 forment ensemble une double liaison liée à un atome d'oxygène ou bien à un radical hydroxyimino N-OH, ou bien sont reliés en une chaîne éthylènedioxy -O-CH₂-CH₂-O- ;

- A_d représente une liaison de valence, un atome d'oxygène, un groupe méthylène ou encore un groupe éthylène ; m' est égal à zéro, 1 ou 2 ;

- n a pour valeur un entier de 1 à 5 ;

l) les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (VI)

m) les amines de formule (VII)



(VII)

dans laquelle

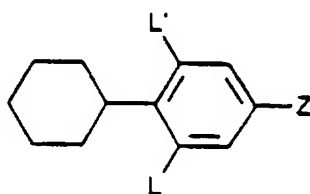
- m'' et n'' représentent 1 ou 2,

- Cy représente un (C_3-C_7) cycloalkyle,

- Ar_4 représente un aryle ou un hétéroaryle choisi parmi phényle, naphtyle et thiényle, optionnellement mono- à tri-substitué par un halogène, un trifluorométhyle, un (C_1-C_3) alkyle, un (C_1-C_3) alcoxy ;

n) les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (VII),

o) les amines de formule (VIII)



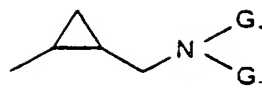
(VIII)

dans laquelle :

- un des L et L' est l'hydrogène et l'autre est choisi parmi hydrogène, fluor, chlore ou nitro ou bien L et L' sont tous les deux un atome de chlore,

- Z représente

(i) un groupe de structure



(1)

5 dans laquelle

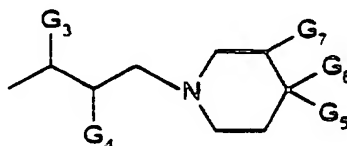
- G₁ représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle.

- G₂ représente un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, un groupe phényle, benzyle, phénéthyle éventuellement substitué sur le groupe benzénique du radical par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro.

10 - ou bien G₁ et G₂, ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle monoazoté saturé, ponté ou spiro contenant de 5 à 10 atomes de carbone ; un groupe morpholino ; un groupe pipérazino non substitué ou substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle, par un radical phényle, benzyle ou phénéthyle le groupe benzénique étant éventuellement substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro ;

15 un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 4-phénylpipéridino, 4-benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino le groupe phényle desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou un groupe nitro.

(ii) un groupe de structure (2)



(2)

dans laquelle

- G₃ représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy ;

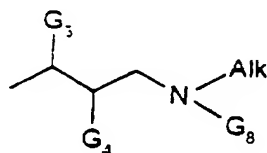
- G₄ représente l'hydrogène ;

25 - ou bien G₃ et G₄ ensemble constituent une ou deux liaisons de façon à former avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés un groupe vinyène ou un groupe ethynylène ;

- G₅ représente un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, phénéthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro ;

30

- G_6 représente un groupe hydroxy ou un hydrogène ;
- G_6 et G_7 représentent l'hydrogène ou peuvent former une liaison ;
- ou bien G_5 et G_6 ensemble, forment un groupe n-pentylène ;
- (iii) un groupe de structure (3)



(3)

dans laquelle

- G_3 et G_4 sont tels que définis ci-dessus ;
- Alk représente un (C_1-C_6) alkyle ou un (C_3-C_6) alkényle ;
- G_5 représente un 1-adamantyle, un (C_3-C_7) cycloalkyle, un (C_3-C_7) cyclo alkyl(C_1-C_3)alkyle, ou un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, 2-phénéthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro,
- ou bien Alk et G_8 , identiques ou différents, représentent un groupe (C_4-C_6) alkyle ;
- G_5 n'étant pas un (C_3-C_6) cycloalkyle lorsque L est l'hydrogène ou un atome de fluor ou de chlore, L est l'hydrogène et Alk est un (C_1-C_6) alkyle ;

p) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (VIII). Les composés dont l'utilisation est revendiquée dans la présente invention sont en partie décrits en littérature.

Notamment, les amines de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans EP 376 850 ; les dites amines peuvent être préparées comme illustré dans ce document et isolées sous forme de base de sels et/ou solvates. Les amines de formule (II) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans EP 461 986 ; les dites amines peuvent être préparées comme illustré dans ce document et isolées sous forme de base, de sels et/ou solvates. Les amines de formule (III) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans FR 2 249 659 ; les dites amines peuvent être préparées comme illustré dans ce document et isolées sous forme de base, de sels et/ou solvates. Les amines de formule (IV) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans EP 702 010 ; les dites amines peuvent être préparées comme illustré dans ce document et isolées sous forme de base, de sels et/ou de solvates. Les amines de formule (V) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans EP 707 004 ; les dites amines peuvent être préparées comme illustré dans ce

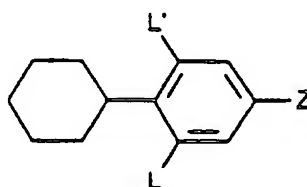
document et isolées sous forme de base, de sels et/ou solvates. Les amines de formule (VI) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans EP 581 677 ; les dites amines peuvent être préparées comme illustré dans ce document et isolées sous forme de base, de sels et/ou solvates. Les amines de

5 formule (VII) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans WO 95/15 948 ; les dites amines peuvent être préparées comme illustré dans ce document et isolées sous forme de base, de sels et/ou solvates.

Les composés des groupes (o) et (p), particulièrement intéressants, sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de l'invention.

10 Ainsi, l'invention concerne également de nouveaux composés qui déplacent de la même façon le ^3H SR 31747 de ses récepteurs et qui sont pourvus de propriétés antiprolifératives remarquables, et les compositions pharmaceutiques les contenant. Plus particulièrement, l'invention a également pour objet une amine choisie parmi :

(A) un composé de formule



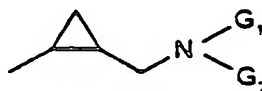
(VIII)

dans laquelle :

- un des L et L' est l'hydrogène et l'autre est choisi parmi hydrogène, fluor, chlore ou nitro ou bien L et L' sont tous les deux un atome de chlore,

20 - Z représente

(i) un groupe de structure



(1)

dans laquelle

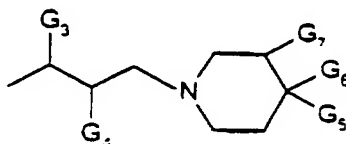
25 - G₁ représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle,

- G₂ représente un (C₁-C₆) alkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, un groupe phényle, benzyle, phénéthyle éventuellement substitué sur le groupe benzénique du radical par un halogène, par un groupe méthoxy ou un nitro.

30 - ou bien G₁ et G₂ ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle monoazoté saturé, ponté ou spiro contenant de 5 à 10 atomes de

carbone : un groupe morpholino ; un groupe pipérazino non substitué ou substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle, par un radical phényle, benzyle ou phénéthyle le groupe benzénique étant éventuellement substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro : un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 4-phénylpipéridino, 4-benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino, le groupe phényle desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou un groupe nitro,

(ii) un groupe de structure (2)

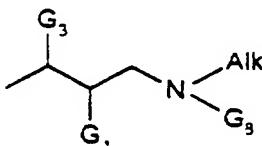


(2)

dans laquelle

- G₃ représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy ;
- G₄ représente l'hydrogène ;
- ou bien G₃ et G₄ ensemble constituent une ou deux liaisons de façon à former avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés un groupe vinyène ou un groupe éthynylène ;
- G₅ représente un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, phénéthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro ;
- G₆ représente un groupe hydroxy ou un hydrogène ;
- G₆ et G₇ représentent l'hydrogène ou peuvent former une liaison ;
- ou bien G₅ et G₆ ensemble, forment un groupe n-pentylène ;
- G₆ étant un groupe hydroxy et G₅ et G₇ pouvant former une liaison seulement lorsque G₅ est autre que benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué,

(iii) un groupe de structure (3)



(3)

dans laquelle

- G₃ et G₄ sont tels que définis ci-dessus ;
- Alk représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₆)alkényle ;

- G_3 représente un 1-adamantyle, un (C_3-C_7) cycloalkyle, un (C_3-C_7) cyclo alkyl(C_1-C_3)alkyle ou un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, 2-phényléthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro,

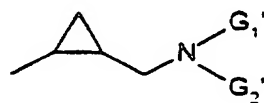
- 5 - ou bien Alk et G_8 , identiques ou différents représentent un groupe (C_4-C_6) alkyle .
 - G_8 n'étant pas un (C_3-C_6) cycloalkyle lorsque L est l'hydrogène ou un atome de fluor ou de chlore, L' est l'hydrogène et Alk est un (C_1-C_6) alkyle ;

(B) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables du composé de formule (VIII)

- 10 Dans ces nouveaux composés de formule (VIII), l'halogène est de préférence le chlore ou le fluor, un des L et L' étant l'hydrogène et l'autre fluor, chlore ou nitro ou bien L et L' identiques étant hydrogène ou chlore. Ces composés sont particulièrement avantageux.

Parmi ces composés particulièrement avantageux, ceux qui, dans la formule (VIII), Z

- 15 représente
 (i') un groupe de structure (1')

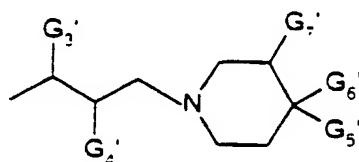


(1')

dans laquelle

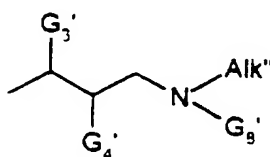
- 20 - G_1' représente un (C_1-C_6) alkyle ou un (C_3-C_7) cycloalkyle ;
 - G_2' représente un (C_1-C_6) alkyle, un (C_3-C_7) cycloalkyl(C_1-C_3)alkyle, un (C_3-C_7) cycloalkyle ou un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, 2-phényléthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro,
 25 - ou bien G_1 et G_2 ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un groupe morpholino, pyrrolidino, pipéridino, hexahydroazépino, ou un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 4-phénylpipéridino, 4-benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino, le groupe phényle desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou un
 30 groupe nitro,

(ii) un groupe de structure (2')



(2')

- 5 dans laquelle G_3' et G_4' sont hydrogène ou, ensemble, forment une liaison, dans la configuration trans ou, de préférence, cis, G_6' et G_7' sont l'hydrogène et G_5' est phényle ou benzyle, ou bien G_5' et G_6' , ensemble, forment un groupe 1,5-pentylène :
- (iii) un groupe de structure (3')

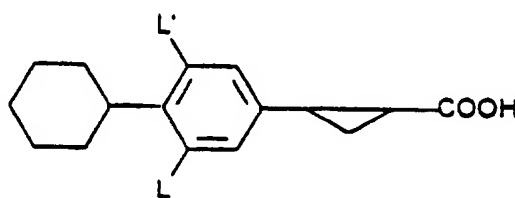


(3')

- 10 dans laquelle G_3' et G_4' sont tels que définis ci-dessus, Alk'' est (C_1-C_6) alkyle, G_8' représente un groupe 1-adamantyle, phényle, benzyle ou 2-phényléthyle ou bien Alk'' et G_8' , identiques, représentent chacun un groupe (C_4-C_6) alkyle et leur sels et solvates pharmaceutiquement acceptables, sont préférés.

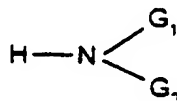
- 15 Ces nouveaux composés de formule (VIII) peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que :

- soit, on fait réagir un dérivé fonctionnel de l'acide cyclopropanecarboxylique de formule (IX)



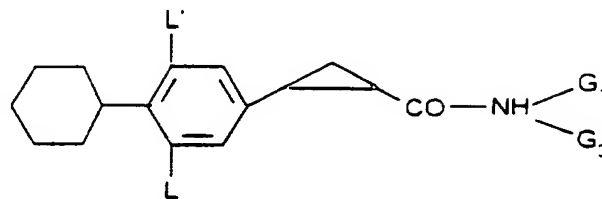
(IX)

- 20 dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus, avec une amine de formule (X)



(X)

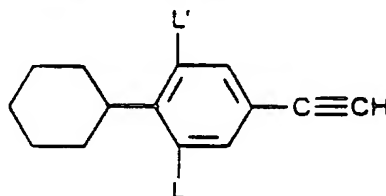
dans laquelle G_1 et G_2 sont tels que définis ci-dessus et on soumet ensuite l'amide ainsi obtenue de formule (XI)



(XI)

- 5 à une réduction pour isoler les amines de formule (VIII), dans laquelle Z est un groupe de structure (1) sous forme de bases libres ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables :

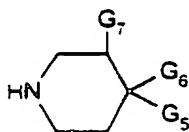
- soit, on fait réagir un composé de formule (XII)



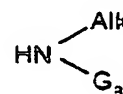
(XII)

10

dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus, avec le formaldéhyde et une amine choisie parmi celles de formule (XIII) et (XIV)



(XIII)



(XIV)

15

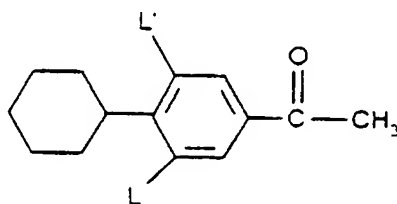
et on soumet éventuellement le produit ainsi obtenu de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2) ou (3) où G_3 et G_4 , ensemble, constituent deux liaisons de façon à former, avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, un groupe éthylnylène, à une hydrogénation avec deux ou une mole d'hydrogène de façon à isoler le composé correspondant de formule (VIII) dans laquelle Z est un groupe de structure (2) ou (3) où G_3 et G_4 représentent, respectivement, tous les deux un atome d'hydrogène ou, ensemble, une liaison formant, avec les deux atomes de carbone auxquels ils sont liés,

20

un groupe vinylnylène ; ou on soumet éventuellement le produit ainsi obtenu de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2) où G_5 est phényle, G_6 est hydroxyle et G_7 est l'hydrogène, à une déshydratation pour isoler un composé de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2) où G_5 est phényle et G_6 et G_7 , ensemble, forment une

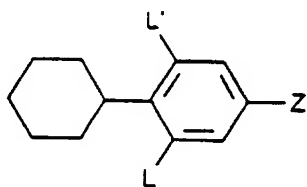
liaison : lesdits composés pouvant être isolés sous forme de base libre ou d'un de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptable ;

- soit, on fait réagir une acétophénone de formule (XV)



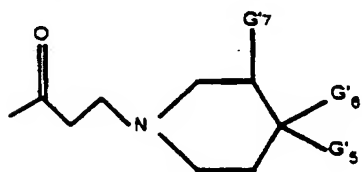
(XV)

dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus, avec le formaldéhyde et une amine de formule (XIII) ou (XIV) ci-dessus, puis on soumet le produit ainsi obtenu de formule (XVI)

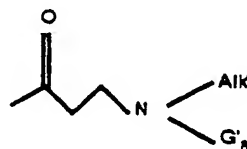


(XVI)

dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus et Z' représente une structure (2') ou (3')



(2')



(3')

où Alk', G₅, G₆, G₇ et G₈ sont tels que définis ci-dessus, à une réduction de la cétone de façon à isoler le composé correspondant de formule (VIII) dans laquelle Z est un groupe de structure (2) ou (3) où G₃ est hydroxy et G₄ est l'hydrogène, puis on soumet éventuellement le produit ainsi obtenu de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2), où G₅ est phényle, G₆ est hydroxyle et G₇ est l'hydrogène, à une déshydratation pour isoler un composé de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2), où G₅ est phényle et G₆ et G₇, ensemble, forment une liaison ; lesdits composés pouvant être isolés sous forme de base libre ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et on transforme, éventuellement, les bases libres de formule (VIII) en leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La réaction du dérivé fonctionnel de l'acide (IX) et de l'amine (X) se déroule selon les modes opératoires classiques pour la préparation des amides. Comme dérivé

fonctionnel de l'acide (IX) on peut utiliser tout composé habituel de la chimie des peptides, par exemple le chlorure, l'anhydride, un anhydride mixte, par exemple avec l'acide carbonique monoéthylester (obtenu par réaction de l'acide (IX) avec le chloroformiate d'éthyle), un ester activé ou un amide activé. Lorsque, comme dérivé fonctionnel, on utilise le chlorure ou l'anhydride, il peut être avantageux d'opérer en présence d'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine.

La réduction du composé (XI) peut être également effectuée dans les conditions classiques de transformation d'un amide en amine, en utilisant comme agent de réduction un iodure métallique tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium ou le borane.

La réaction entre les dérivés acétyléniques (XII) ou les acétophénones (XV) et les amines (XIII) et (XIV) en présence de formaldéhyde est conduite dans les conditions classiques d'une réaction de Mannich.

La réduction des composés de formule (VIII) dans laquelle Z a une des structures (2) ou (3) où G_3 et G_4 forment deux liaisons est effectuée par hydrogénation avec une mole d'hydrogène pour obtenir les composés (VIII) ($Z =$ structure 2 ou 3 où $G_3 + G_4$ forment une liaison de configuration cis) ou avec deux moles d'hydrogène pour obtenir les composés saturés.

La réduction du composé de formule (XVI) pour obtenir les composés de formule (VIII) dans laquelle Z a une des structures (2) ou (3) où G_3 est hydroxy et G_4 est hydrogène est effectuée selon les méthodes classiques. Lorsqu'on souhaite obtenir un composé hydroxy ayant une configuration spécifique sur l'atome de carbone chiral, on peut utiliser un agent de réduction stéréospécifique.

Lorsque le dérivé hydroxylé doit être ensuite déshydraté pour obtenir un composé de formule (VIII) dans laquelle Z a une des structures (2) ou (3) où G_3 et G_4 forment une liaison, la stéréoconfiguration ne joue aucun rôle et la réduction du composé (XVI) peut être effectuée par exemple avec du borohydrure de sodium.

La déshydratation éventuelle du composé de formule (VIII), dans laquelle Z a une des structures (2) ou (3) où G_3 est hydroxy et G_4 est hydrogène est effectuée par chauffage en présence d'agents ou d'appareils qui favorisent l'élimination et/ou la capture de l'eau, par exemple en utilisant un Dean Stark.

La configuration du composé (VIII) insaturé ainsi obtenu est trans. Ce composé peut être à son tour hydrogéné pour préparer une amine de formule (VIII) dans laquelle Z a une des structures (2) ou (3) où G_3 et G_4 sont l'hydrogène.

Les acides de départ de formule (IX) et leurs dérivés fonctionnels, ainsi que les amides de formule (XI), sont des produits nouveaux qui peuvent être préparés à partir d'un acide 4-(4-cyclohexyl-3,5-L-L'-phényl)-4-oxobutyrique.

Plus particulièrement, les acides de formule (IX) sont obtenus par réduction de la cétone de l'acide 4-(4-cyclohexyl-3,5-L-L'-phényl)-4-oxobutyrique (L et L' étant tels que définis ci-dessus) pour obtenir l'acide 4-(4-cyclohexyl-3,5-L-L'-phényl)-4-hydroxybutyrique qui est transformé en sa lactone. Cette dernière est chlorée et transformée en ester de l'acide 4-chloro-4-(4-cyclohexyl-3,5-L-L'-phényl)butyrique qui, à son tour, donne par cyclisation, l'acide cyclopropane carboxylique (IX).

Les acides 4-(4-cyclohexyl-3,5-L-L'-phényl)-4-oxobutyriques (L et L' étant tels que définis ci-dessus) sont préparés de la façon suivante :

lorsque L et L' représentent H, selon N.P. Buu-Hoï *et al.*, Bull. Soc. Chim. France, 1944, 127 ;

lorsque L représente H, L' représente Cl selon F. Krausz *et al.*, *Arzneim.-Forsch.*, 1974, 24, 1364-1367 ; BE 750 233 ;

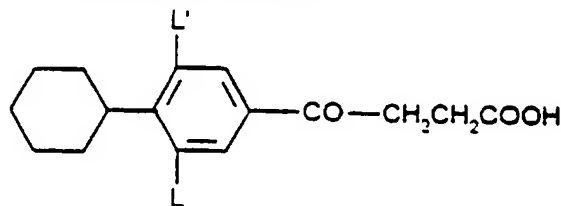
lorsque L représente H, L' représente NO₂ selon BE 750 233 ;

lorsque L et L' représentent Cl selon F. Krausz *et al.*, *Arzneim-Forsch.*, 1974, 24, 1364-1367 ;

lorsque L représente H, L' représente F par hydrogénation catalytique de l'acide 3-(4-cyclohexyl-3-fluoro)benzoylacrylique à son tour décrit dans JP 75770/71 et DE 2 103 749.

Ainsi, les acides de formule IX peuvent être obtenus par un procédé dans lequel :

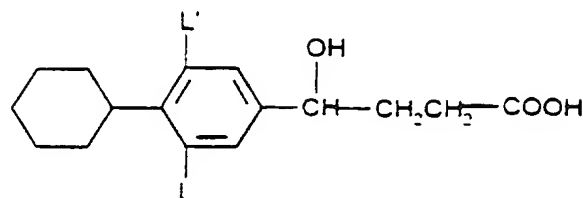
- on réduit un acide 4-oxobutyrique de formule



(XVII)

dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus avec un borohydrure alcalin ;

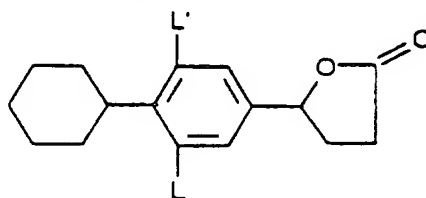
- on cyclise l'acide 4-hydroxybutyrique ainsi obtenu de formule



(XVIII)

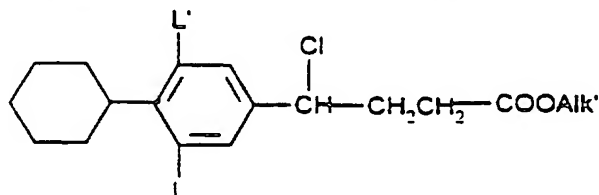
par chauffage en éliminant l'eau qui se forme

5 - on traite la lactone ainsi obtenue de formule



(XIX)

avec du chlorure de thionyle en isolant, dans un (C₁-C₄)alcanol, un ester de formule



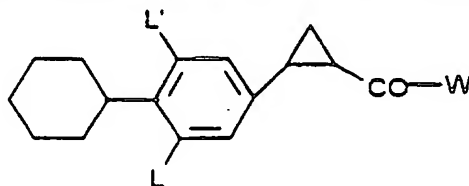
(XX)

dans laquelle Alk' est un (C₁-C₄)alkyle ;

- on cyclise par chauffage en présence de t-butylate de potassium le composé (XX) ainsi obtenu et on isole l'acide cyclopropanecarboxylique de formule (IX).

Les acides de formule (IX), leurs sels, leurs dérivés fonctionnels, notamment le chlorure, l'anhydride et l'anhydride mixte avec un ester mono(C₁-C₄)alkylique de l'acide carbonique, ainsi que les amides de formule (XI) sont des produits nouveaux qui constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Ainsi, la présente invention concerne également un composé de formule (XXI)



(XXI)

dans laquelle L et L' sont tels que définis précédemment et W est un groupe hydroxy ou un groupe de structure -NG₁G₂ où :

- G₁ représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ;

- G₂ représente un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyle : un groupe phényle, benzyle, phénéthyle éventuellement substitué sur le groupe benzénique du radical par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro.

- ou bien G₁ et G₂ ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle monoazoté saturé, ponté ou spiro contenant de 5 à 10 atomes de

carbone : un groupe morpholino ; un groupe pipérazino non substitué ou substitué en

position 4 par un (C₁-C₄)alkyle, par un radical phényle, benzyle ou phénéthyle le groupe benzénique étant éventuellement substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro ; un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle,

4-phénylpipéridino, 4-benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino, les groupes phényles desdits radicaux pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, par un

groupe méthoxy ou un groupe nitro ; ainsi que les sels de métaux alcalins et d'amines secondaires et tertiaires et les dérivés fonctionnels de l'acide de formule (XXI) où W est un groupe hydroxy.

Parmi les sels de métaux alcalins des composés de formule (XXI) où W est un groupe hydroxy, le sel de sodium (W = ONa) est particulièrement avantageux alors que parmi

les sels avec des amines secondaires ou tertiaires, ceux de triméthylamine [W = O⁻.N⁺(CH₃)₃] et de triéthylamine [W = O⁻.N⁺(C₂H₅)₃] sont particulièrement avantageux.

Parmi les dérivés fonctionnels de l'acide de formule (XXI) où W est OH, les halogénures, notamment le chlorure (W = Cl), l'anhydride, les anhydrides mixtes avec un acide carboxylique ou sulfonique, notamment ceux avec l'acide carbonique

mono(C₁-C₄) alkylester (W = O-COOAlk', Alk' étant un alkyle en C₁-C₄, de préférence éthyle) ou avec l'acide p-toluènesulfonique, et les esters activés sont particulièrement avantageux.

Les composés de formule (XXI) dans laquelle l'halogène est de préférence le chlore ou le fluor, un des L et L' étant l'hydrogène et l'autre fluor, chlore ou nitro ou bien L et L', identiques, étant hydrogène ou chlore sont particulièrement avantageux.

Parmi ces derniers composés ceux pour lesquels, dans la formule (XXI), W est -OH, -ONa, O⁻.N⁺(C₂H₅)₃, Cl, O-COOAlk' (Alk' étant alkyle en C₁-C₄) ou -NG₁G₂ sont préférés.



Selon des études biochimiques et pharmacologiques, l'exposition des composés utilisés selon l'invention à des cellules normales, dans les mêmes conditions que celles qui permettent d'obtenir une activité antiproliférative des cellules cancéreuses, ne provoque aucun effet délétère sur tous les critères examinés, tels que par exemple l'intégrité des structures et des fonctions cellulaires ou le maintien de la viabilité.

Ces produits agissent ainsi avec une grande spécificité d'action *vis-à-vis* des cellules tumorales. L'activité antitumorale a été établie sur plusieurs lignées tumorales humaines *in vitro* et *in vivo* chez la souris. Les cellules utilisées sont toutes issues de la collection internationale ATCC. Des cellules MCF-7 ont été utilisées pour réaliser des essais de liaison.

Les membranes ont été préparées comme suit : 10^9 cellules MCF-7 sont homogénéisées pendant 10 secondes au Polytron® dans 10 ml de tampon Hepes® pH = 7.4 contenant : D-mannitol 210 mM, sucrose 70 mM, EDTA 1 mM, PMSF 0.3 mM. L'homogénat est centrifugé à 650 xg pendant 15 minutes puis le surnageant est prélevé et centrifugé pendant 1 heure à 100 000 xg. Le culot est remis en suspension dans le tampon Tris-HCl pH = 7,4 à la concentration de 1 mg/ml et stocké à - 70° C. La liaison totale est réalisée dans un tube de 5 ml dans lequel on introduit :

- 50 µl de suspension membranaire contenant 10 à 50 µg de protéines

- 175 µl de tampon Tris 50 mM pH = 7,4

- 25 µl de ^3H SR 31747 20 nM dans du Tris 50 mM pH = 7,4 + 0,1 % SAB (sérum albumine bovine).

La liaison non spécifique est réalisée en ajoutant 25 µl de SR 31747 10^{-5} M dans la solution précédente (volume final 250 µl) puis en incubant pendant 30 minutes à 25° C.

Les fractions libres et liées sont séparées en déposant 200 µl sur une colonne de 1 ml de Sephadex® LH 20 puis on compte la radioactivité sur les 2 premiers ml obtenus en éluant la colonne avec du tampon Tris 50 mM pH = 7,4.

Les composés utilisés selon l'invention et les composés nouveaux ont montré des activités CI_{50} comprises entre 10^{-10} et 10^{-6} M.

Parmi d'autres cellules utilisées, on a cultivé en routine en milieu RPMI additionné de 10 % de sérum de veau foetal (SVF) les lignées suivantes :

- myélomes humain U266 et RPMI 8226

- carcinome de rein humain 293

carcinome de poumon humain A549

carcinome mammaire humain MCF-7

MCF-7 leucémie lymphocytaire humaine

L'activité antitumorale est mesurée selon la méthode de colorimétrie utilisant le MTT
5 bromure de 3-(4.5-diméthylthiazol-2.5-diphényltétrazolium comme décrit par Mosmann
T. Journ. of Imm. Methods ; 1983, 65. 55.

Ce dosage colorimétrique permet de mesurer quantitativement l'activité antitumorale
d'une solution contenant un composé utilisé selon l'invention.

Selon le protocole utilisé, les cellules en suspension (telles que les cellules de
10 myélomes)-sontensemencées à 2.10⁵ cellules/ml en puits de 1 ml en milieu défini. Les
cellules adhérentes, (telles que les cellules MCF-7), sontensemencées à
5.10⁴ cellules/ml en puits de 1 ml en milieu RPMI + 0,5 % SVF pendant une nuit. Le
lendemain le tapis cellulaire est lavé deux fois et remplacé par le milieu défini.

Le milieu défini correspond à : RPMI + 10 µg/ml insuline + 10 µg/ml transferrine
15 humaine.

Pour réaliser cet essai, des cellules sont maintenues en présence de la solution
contenant un composé utilisé selon l'invention pendant 5 jours, puis le MTT est ajouté
dans le milieu de culture.

Le temps 5 jours qui a été sélectionné correspond au temps optimal pour l'activité. À
20 5 jours de culture on mesure la prolifération des cellules par le test décrit ci-dessus. La
densité optique à 570 nm est mesurée. Une coloration bleue se développe dans les
puits où les cellules sont encore en vie. L'intensité de la coloration est proportionnelle à
la quantité de cellules vivantes.

Les résultats obtenus sont décrits dans le TABLEAU A ci-après.

TABLEAU A - Effet du SR 31747 sur différentes lignées tumorales humaines après 5 jours de traitement. Les résultats sont exprimés en pourcentage de prolifération cellulaire par rapport au contrôle non traité pris comme 100 %

SR 31747	U266	RPMI 8226	MCF-7	293	A549
10 μ M	11	6	5	7	10
1 μ M	52	9	34	10	14
100 nM	67	54	58	36	38
10 nM	82	66	75	43	50
1 nM	95	79	83	80	56
100 pM	100	91	100	84	88
10 pM	100	100	100	100	100

On voit que des concentrations aussi faibles que 1 nM à 1 μ M sont suffisantes pour induire un arrêt de la croissance de 50 % et que cet effet est obtenu sur toutes les cellules tumorales examinées.

L'effet constaté *in vitro* d'inhibition d'une lignée de cellules MCF-7 a été étudié *in vivo* chez la souris « nude », par voie intrapéritonéale à des doses comprises entre 3 et 100 mg/kg dans un modèle selon Néri C., et al ; Cancer Research, 1990, 50 : 5892-5897 et selon Berebbi M., et al ; Oncogene, 1990, 5 ; 505-509.

Une autre étude a également été réalisée afin de déterminer l'effet du SR 31747 sur la croissance *in vitro* et *in vivo* des cellules épithéliales tumorales mammaires et prostatiques.

L'étude a consisté à évaluer l'activité antitumorale potentielle du SR 31747 sur la croissance d'une variété de lignées épithéliales cancéreuses du sein. L'étude est effectuée *in vitro* sur cultures cellulaires, ainsi qu'*in vivo* après inoculation des lignées mammaires tumorales dans la souris athymique « nude ».

Les lignées cellulaires qui ont été utilisées sont les suivantes :

La lignée MCF-7 hormono-sensible provient d'une effusion pleurale d'un adénocarcinome du sein. Les cellules MCF-7LY2 antioestrogène-résistantes ont été obtenues à partir de la lignée MCF-7 par pression sélective en présence d'un antioestrogène de haute affinité. Les lignées MCF-7LCC1 et MCF-7LCC2 ont été développées chez la souris nude, après inoculation des cellules MCF-7. Les deux lignées sont oestrogènes-indépendantes. Les cellules MCF-7LCC2 sont également antioestrogènes-résistantes. La lignée MCF-7AZTD5 est issue de la lignée MCF-7 après transfection stable avec l'oncogène H-ras. Les cellules MCF-7AZTD5 sont

antioestrogène-résistantes *in vitro*. L'ensemble de ces lignées est maintenu sur DMEM/F12 (1/1, vol/vol) contenant 10 % de sérum de veau foetal décomplémenté et 16 ng/ml d'insuline humaine. La lignée MCF-7LCC2 est cultivée en présence permanente de 10^{-7} M hydroxy-tamoxifène. Les cellules épithéliales mammaires tumorales MDA-MB231 sont oestrogènes et antioestrogènes-insensibles. Elles sont cultivées dans du milieu L15, supplémenté avec 10 % FCS, 1 % d'acides aminés essentiels et 10 µg/ml d'insuline humaine.

Les lignées épithéliales InCaP, PC3 et DU145 sont issues d'adénocarcinomes prostatiques. Seules les cellules InCaP sont hormono-sensibles. Les trois lignées sont cultivées dans du RPMI supplémenté avec 10 % FCS.

Toutes les lignées sont maintenues à 37° C dans une atmosphère humide air/CO₂ (95 %/5 %), excepté les cellules MDA-MB231 qui sont cultivées en absence de CO₂. Les lignées cellulaires sont contrôlées régulièrement exemptes de mycoplasmes.

L'inoculation et le traitement des animaux ont été effectués comme suit :

Les animaux utilisés sont des souris athymiques « nude » femelles, ovariectomisées ou pas, obtenues à l'âge de 4 semaines (R. Janvier). Avant l'inoculation des cellules mammaires hormonosensibles (MCF-7, MCF-7AZTD5), les animaux reçoivent 10 µl d'une solution éthanolique d'oestradiol 10^{-5} M appliquée en percutané. Le traitement est renouvelé trois fois pendant une semaine. Un million de cellules en suspension dans 100 µl de PBS/Ca⁺⁺ sont inoculées en sous-cutané au-dessus de chacune des hanches. Le lendemain, les animaux reçoivent 200 µl de solution d'injection (éthanol/Tween 80/sérum physiologique, 1/1/18, vol/vol) contenant les différents réactifs aux concentrations préalablement définies. Les injections se font par voie intrapéritonéale et sont renouvelées tous les jours.

RÉSULTATS

Activité *in vitro* du SR 31747 sur la prolifération de différentes lignées épithéliales tumorales du sein

Les résultats concernant l'effet du SR 31747 sur la prolifération des cellules épithéliales mammaires en culture sont présentés dans le TABLEAU B. L'activité du SR 31747 a été évaluée en présence de différentes concentrations de sérum. En présence de concentrations réduites de sérum, le SR 31747 exerce une action inhibitrice sur la prolifération de toutes les lignées épithéliales tumorales testées. Des quantités plus élevées de sérum dans les milieux de culture antagonisent partiellement ou totalement l'activité inhibitrice du SR 31747 sur la croissance cellulaire.



- Pour une concentration sérique donnée, la capacité du SR 31747 à inhiber la prolifération varie également suivant la lignée considérée. En présence de 0,1 % FCS qui permet à la fois de maintenir une prolifération cellulaire minimale et d'observer une activité consécutive du SR 31747, l' IC_{50} déterminé pour les lignées MCF-7
- 5 hormonosensibles (MCF-7, MCF-7AZ, MCF-7 22HTB) varie de $2 \cdot 10^{-9}$ M à $7 \cdot 10^{-3}$ M. Des valeurs d' IC_{50} similaires sont obtenues également pour les cellules MDA-MB231 et MCF-7LCC. Par contre, les lignées MCF-7AZTD5 et MCF-7LY2 présentent des sensibilités plus importantes à l'action inhibitrice du SR 31747 puisque les IC_{50} déterminés sont respectivement de $2 \cdot 10^{-10}$ et $5 \cdot 10^{-12}$ M.
- 10 Dans tous les cas, les inhibitions quasi totales de la prolifération cellulaire observées en présence de 10^{-6} M et quelquefois 10^{-7} M SR 31747 sont, de toute évidence, des effets cytotoxiques.
- Les résultats obtenus indiquent également que le SR 31747 est incapable de réverser l'action stimulatrice de l'oestradiol sur la lignée hormonosensible MCF-7.

TABLEAU B - Effet du SR 31747 sur la prolifération des cellules épithéliales mammaires. Détermination des IC50 après 6 jours de traitement - Milieu changé toutes les 48 heures

Cellules	Sensibilité	10 % FBS	0,5 % FBS	0,1 % FBS	0 % FBS
MCF7 p23-25	hormono-sensible		$2.5 \cdot 10^{-7}$ M 10^{-7} M	$2 \cdot 10^{-9}$ M $2 \cdot 10^{-8}$ M	
MCF7 RPMI p6-7	hormono-sensible			$7 \cdot 10^{-8}$ M	$3 \cdot 10^{-3}$ M
MCF7 22HTB RPMI p+4	hormono-sensible			$2 \cdot 10^{-9}$ M	
LY2 p22-23	anti-oestrogène résistante	$> 10^{-7}$ M $> 10^{-7}$ M		10^{-12} M $5 \cdot 10^{-12}$ M	
MCF7 AZ TD5	H-ras transfectée anti-oestrogène	$6 \cdot 10^{-7}$ M		$2 \cdot 10^{-10}$ M	
SN 47 p4	cellules normales	$> 10^{-6}$ M	$4 \cdot 10^{-7}$ M		
MCF7 AZ	hormono-sensible	$> 10^{-6}$ M		$2.5 \cdot 10^{-8}$ M	
MCF7 + E2 10^{-9} M	hormono-sensible		$4 \cdot 10^{-7}$ M $3 \cdot 10^{-7}$ M $4 \cdot 10^{-7}$ M	$5 \cdot 10^{-10}$ M $2 \cdot 10^{-9}$ M $2 \cdot 10^{-9}$ M	
MDA MB231 p131	hormono-sensible	$8 \cdot 10^{-7}$ M $4 \cdot 10^{-7}$ M		$2 \cdot 10^{-9}$ M $2 \cdot 10^{-9}$ M	
LCC1 p23-24	oestrogène-indépendante	5 % FBS 10^{-6} M		$2 \cdot 10^{-9}$ M	
LCC2 p26-27	oestrogène-indépendante anti-oestrogène résistante	5 % DCC $4 \cdot 10^{-7}$ M $3 \cdot 10^{-7}$ M		0,1 % DCC $2 \cdot 10^{-9}$ M $2 \cdot 10^{-9}$ M	

Effet in vivo du SR 31747 sur la fréquence et la taille des tumeurs développées après inoculation de lignées épithéliales mammaires tumorales dans la souris « nude » :

Les FIGURES 1 et 2 indiquent l'effet du SR 31747 sur les tumeurs développées dans la souris « nude » ovariectomisée à partir des cellules MDA-MB231.

Chaque souris reçoit $5 \cdot 10^6$ cellules MDA-MB231 au-dessus de chaque hanche (soit 2 points d'inoculation par souris). Les animaux sont ensuite traités quotidiennement par voie intrapéritonéale, et reçoivent 500 µg SR 31747 + 0,003 µg E2 (20 souris). Le lot contrôle reçoit 0,003 µg E2 (20 souris). La quantité (en pourcentage de tumeurs inoculées) et la taille des tumeurs développées sont déterminées à différents temps au cours du traitement. À la fin du traitement (jour 92), les animaux sont sacrifiés et pesés. Les tumeurs sont prélevées et pesées.

Les FIGURES montrent une tendance du SR 31747 à réduire la taille, le poids et la fréquence des tumeurs développées dans la souris nude ovariectomisée à partir des cellules MDA-MB 231. Cependant, les différences au niveau de la taille et du poids des tumeurs entre les groupes contrôles et SR 31747 n'apparaissent pas significatives, dû

5 a la grande variabilité observée au sein de chaque groupe. Ainsi, *in vitro*, le SR 31747 présente une activité antiproliférative sur la prolifération de l'ensemble des cellules épithéliales tumorales mammaires étudiées. Cette activité est surtout apparente en présence de concentrations réduites de sérum,

et varie en fonction des lignées considérées. Si, dans la plupart des cas, les IC₅₀ mesurés en 0.1 % FBS varient entre $2 \cdot 10^{-9}$ M et $2 \cdot 10^{-8}$ M, on observe cependant une

10 sensibilité extrême des cellules MCF-7LY2 au SR 31747. Une tendance générale du SR 31747 à réduire à la fois la taille, le poids et la fréquence des tumeurs développées à partir des cellules MDA-MB231 est observée. La présente invention concerne également une technique d'imagerie *in vivo* de tumeurs

15 qui utilise comme cible, pour les composés utilisés selon l'invention radiomarqués par exemple par ¹²³I, ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N, les récepteurs sur lesquels se fixent le ³H SR 31747. En effet, la haute densité de ces récepteurs dans les cellules tumorales a suggéré qu'ils pouvaient être avantageusement utilisés pour fixer les radioligands en utilisant les techniques PET (positron emission tomography) et SPECT (single photon emission

20 tomography). La présente invention concerne donc également l'utilisation des composés radiomarqués par des isotopes bien connus de l'homme de l'art en tant qu'agent d'imagerie pour le radiomarquage.

Par ailleurs, d'autres techniques d'imagerie faisant intervenir un complexe anticorps

25 radiomarqué antigènes peuvent être utilisées. De telles méthodes incluent mais ne sont pas limitées à la technique SPECT ou à la technique nommée PET.

L'utilisation des composés selon l'invention comprend également la préparation de médicaments destinés à la thérapie impliquant le ciblage de produits radiomarqués

30 comme libérateur de radiations à proximité ou dans la tumeur elle-même, en utilisant les dits composés pour cibler des produits radiomarqués sur la tumeur ou dans son environnement immédiat afin de soumettre les cellules tumorales aux radiations émises par lesdits produits radiomarqués.

L'utilisation des composés selon l'invention peut également comprendre une étape de radiothérapie où les cellules en contact avec les composés subissent l'effet de radiations ionisantes incluant par exemple les rayons gamma, bêta, X ou particules alpha pouvant être délivrées par une source extérieure comme pour les rayons X ou gamma, ou par des radionucléides directement administrés au patient comme décrit par exemple dans *Principles of Radiation Therapy in Cancer, Principles and Practice of Oncology*, Devita, V.T. et al. eds, 4 th ed. J.B. Lippincott Co, Philadelphia, 1993, 15, 248-275.

Ces composés peuvent également être administrés en association avec d'autres principes actifs anticancéreux bien connus de l'homme de l'art.

D'après les études biochimiques et pharmacologiques illustrées ci-dessus, la meilleure activité a été montrée par les composés suivants :

- N-benzyl N-méthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]amine
- 1-(3-nitro-4-cyclohexylphényl)-3-(4-phénylpipéridino)propan-2-ol
- trans 3-[3-(3-nitro-4-cyclohexylphényl)allyl]-4-phénylpipéridine
- 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2-ynyl]-4-phénylpipéridine
- 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
- 1-[3-(4-cyclohexylphényl)propyl]-4-phénylpipéridine
- cis 3-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]-3-aza-spiro[5.5]undécane
- 3-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]-3-aza-spiro[5.5]undécane
- cis N-adamantan-1-yl N-éthyl[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- 4-benzyl-1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]pipéridine
- 1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-3-(4-phénylpipéridino)propan-1-ol
- N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(4-cyclohexylphényl)propyl]amine
- cis N-éthyl N-phényl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- N-benzyl N-méthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]amine
- N-phénéthyl N-méthyl-1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]amine
- cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3,5-dichloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- trans N,N-dihexyl[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- trans N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]amine
- 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]azépane

- trans N,N-dicyclohexyl 3-[(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- N-cyclohexyl N-éthyl[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2-ynyl]amine
- 1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-3-(cyclohexyléthylamino)propan-1-one
- 1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-3-(cyclohexyléthylamino)propan-1-ol
- 5 ◦ trans N,N-diéthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- 4-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]morpholine
- 4-[3-chlorohexylphényl]but-2-ényl]morpholine
- 4-[4-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)butyl]morpholine

ou d'un de leurs sels ou solvate pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Les composés capables de déplacer le ^3H -SR 31747 de ses récepteurs peuvent être utilisés en thérapie dans tous les processus pathologiques qui entraînent la prolifération des cellules tumorales. Cette prolifération cellulaire peut être soit hormono-sensible ou hormono-insensible.

- Plus précisément, des applications cliniques pour lesquelles on peut envisager
15 l'utilisation de ces composés comprennent les maladies découlant d'une prolifération cellulaire, en particulier des glioblastomes, des neuroblastomes, des lymphômes, des myélomes, de la leucémie, des carcinomes du colon, colorectal, épithélial, hépatique, pulmonaire, mammaire, ovarien, pancréatique ou encore de la prostate.

- À ces fins, les composés capables de déplacer le ^3H -SR 31747 de ses récepteurs,
20 notamment les composés de formules (I) à (VIII) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques par voie orale, parentérale, sublinguale, transdermique ou topique. Ces compositions pharmaceutiques renferment au moins un des produits ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement inerte.

- 25 Plus particulièrement, la présente invention concerne, selon un autre de ses aspects, des compositions pharmaceutiques contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (VIII) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- Les acides tant organiques qu'inorganiques peuvent être utilisés pour former des sels d'addition d'acides des amines de formule (VIII) qui soient non toxiques et
30 pharmaceutiquement acceptables, notamment les acides sulfurique, nitrique, phosphorique, chlorhydrique, citrique, acétique, lactique, tartrique, pamoïque, éthanedisulfonique, méthanesulfonique, succinique, cyclohexylsulfonique, fumarique, maléique et benzoïque.

- En ce qui concerne l'administration par voie orale ou sublinguale, on utilise en
35 particulier des comprimés, simples ou dragéifiés, des gélules, des granules

eventuellement à libération retardée, des gouttes ou encore des liposomes. En ce qui concerne l'administration par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, on a recours à des solutions stériles ou stérilisables en particulier pour perfusion veineuse, tandis que l'on peut réaliser des patches conventionnels pour l'administration par voie transdermique. Pour l'utilisation topique on peut utiliser des crèmes ou des lotions à étendre sur la peau.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être préparées selon des méthodes usuelles bien connues dans le domaine de la technique pharmaceutique.

Le principe actif peut être incorporé dans les excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, la stéarate de magnésium, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les différents agents mouillants, dispersants, ou émulsifiants, les conservateurs, etc.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent avantageusement contenir un composé de formule (VIII) ou l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables en association avec un ou plusieurs autres médicaments connus et communément utilisés pour les mêmes indications thérapeutiques.

La quantité de principe actif à administrer par jour, selon la méthode de la présente invention, dépend de la particularité de l'indication thérapeutique, de la gravité des affections à traiter, ainsi que du poids du malade et de la voie d'administration.

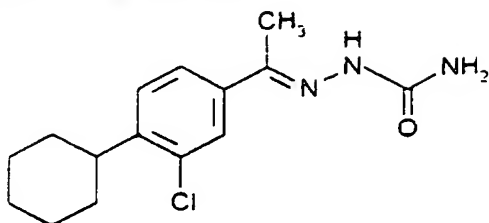
Pour une administration systématique, la dose globale chez l'homme varie généralement entre 1 et 100 mg par jour, par exemple de 2 à 50 mg, et plus convenablement de 3 à 40 mg par jour.

Des formes unitaires de dosage pour l'administration systémique comprendront généralement de 3 à 50 mg (à savoir 3, 5, 10, 20, 30, 40, et 50 mg de produit). Ces doses unitaires seront administrées normalement une ou plusieurs fois par jour, de préférence une à trois fois par jour.

Pour l'administration topique, les compositions pharmaceutiques contiennent généralement de 0,0001 à 10 % de principe actif et de préférence de 0,01 à 5 %.

Les exemples suivant illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Dans ces exemples R signifie « rendement » et F signifie « point de fusion », déterminé au banc chauffant Koffler.

Préparation des dérivés acétyléniques pour l'obtention des composés cis.

PRÉPARATION 1 - Dérivé semicarbazone

On dissout 73,6 g (0,66 mole) de chlorhydrate de semicarbazide et 54,2 g (0,66 mole) d'acétate de sodium dans 600 ml d'eau distillée puis on agite énergiquement le mélange et ajoute rapidement à température ambiante 142,1 g (0,6 mole) de 3-chloro-4-cyclohexylacétophénone dissoute dans 600 ml d'éthanol.

On chauffe alors le mélange réactionnel à 50° C durant 2 heures, on agite à température ambiante durant une nuit, puis on essore les cristaux formés, les lave à l'eau, à l'acétone, à l'éther diéthylique, sèche et concentre sous vide pour obtenir 169,5 g de cristaux blancs, R = 96 %.

PRÉPARATION 2**2-Chloro-1-cyclohexyl-4-éthynylbenzène**

On procède selon I. Lalezari *et al.*, Angew. Chem. Internat. Ed., 1970, 9, 464.

Une suspension de 26 g (0,234 mole) d'oxyde de sélénium finement broyé et de 58,7 g (0,2 mole) de la semicarbazone obtenue selon la PRÉPARATION 1 dans 400 ml d'acide acétique glacial est d'abord chauffée à 60° C durant 1 heure au bain d'huile, ensuite pendant 2 heures à 80° C et le séléniodiazole intermédiaire est formé. On monte alors la température du bain d'huile à 150° C et chauffe le mélange réactionnel durant trois heures et demie, jusqu'à décomposition complète du séléniodiazole jusqu'à la fin du dégagement d'azote. L'acide acétique est ensuite évaporé sous vide, le résidu est, successivement, repris dans 600 ml d'éther diéthylique, filtré, lavé quatre fois à l'eau, une fois avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5 %, encore deux fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium puis évaporé sous vide. Le résidu huileux est distillé sous 10⁻² mm de mercure, température 85-100° C pour fournir 24,8 g d'une huile incolore.

Préparation des dérivés cétoniques par réaction de Mannich pour l'obtention des précurseurs hydroxylés des composés trans

PRÉPARATION 3**1-(3-Nitro-4-cyclohexylphényl)-3-(4-phénylpipéridino)propanone**

On met en solution dans 100 ml de 1,2-diméthoxyéthane, 12,3 g de 3-nitro-4-cyclohexylacétophénone, 9,85 g de 4-phénylpipéridine, 7,5 g de paraformaldéhyde.

1.5 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on chauffe le mélange réactionnel à reflux sous agitation pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est alors abandonné pendant une nuit à température ambiante, puis on sépare un précipité par filtration qui est successivement lavé à l'acétate d'éthyle puis à l'éther diéthylique pour fournir 17 g du composé attendu.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 3-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2-ynyl]-3-aza-spiro[5.5]undécane

4.85 g (0.022 mole) du composé obtenu à la PRÉPARATION 2 et 0,5 g de CuCl_2 sont mis en solution dans 25 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On ajoute ensuite goutte à goutte, une solution de 2,7 g de formaldéhyde à 35 %, et 3,74 g de 3-azaspiro-[5,5]undécane dans 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane. Après addition, on chauffe le mélange réactionnel à 70° C pendant 30 minutes, on élimine le solvant sous vide puis successivement on reprend à l'éther diéthylique, lave avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5 %, avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche sur sulfate de magnésium. Le chlorhydrate est cristallisé dans l'acétate d'éthyle pour fournir 7,6 g du produit attendu ; F = 241° C.

EXEMPLE 2

Chlorhydrate de cis-3-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]-3-aza-spiro[5.5]undécane

3 g du chlorhydrate du composé acétylénique obtenu selon l'EXEMPLE 1 précédent sont libérés par une solution aqueuse à 10 % d'hydroxyde de sodium. L'huile obtenue après extraction à l'éther diéthylique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est repris dans 100 ml d'acétate d'éthyle et additionné de 5 ml de méthanol puis, on ajoute 0,2 g de Pd/BaSO_4 et on hydrogène le mélange réactionnel à température ambiante et à pression atmosphérique. Le catalyseur est séparé par filtration sur silice, le filtrat est concentré sous vide, puis on chromatographie l'huile résiduelle sur colonne de gel de silice, éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 (v/v). La concentration des fractions pures fournit le chlorhydrate qui est recristallisé de l'acétate d'éthyle ; R = 44 % ; F = 238° C.

**EXEMPLES 3 et 4**

En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 1, en faisant réagir le 4-cyclohexyl-3,5-dichloro-1-éthynylbenzène avec, respectivement, la 4-phénylpipéridine et la cyclohexyléthylamine en présence de formaldéhyde, on obtient, respectivement :

- 5 - le chlorhydrate de 4-phényl-1-[3-(3,5-dichloro-4-cyclohexylphényl) prop-2-ynyl]pipéridine, F = 250° C (EXEMPLE 3) ;
- le chlorhydrate de N-cyclohexyl-N-éthyl-3-(3,5-dichloro-4-cyclohexyl phényl)prop-2-ynylamine (EXEMPLE 4).

EXEMPLES 5 à 10

- 10 En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 1, par réaction du 3-chloro-4-cyclohexyl-1-éthynylbenzène avec, respectivement l'éthylphénylamine, la 1-adamantyléthylamine, la benzylméthylamine, la (2-phényléthyl)méthylamine, la 4-benzylpipéridine et la 4-hydroxy-4-phénylpipéridine en présence de formaldéhyde, on obtient, respectivement :

- 15 - le chlorhydrate de N-éthyl-N-phényl-3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2-ynylamine (EXEMPLE 5) ;
- le chlorhydrate de N-(1-adamantyl)-N-éthyl-3-(3-chloro-4-cyclohexyl phényl)prop-2-ynylamine (EXEMPLE 6) ;
- le chlorhydrate de N-benzyl-N-méthyl-3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl) prop-2-ynylamine (EXEMPLE 7) ;
- 20 - le chlorhydrate de N-méthyl-N-(2-phényléthyl)-3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2-ynylamine (EXEMPLE 8) ;
- le chlorhydrate de 4-benzyl-1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2 -ynyl]pipéridine (EXEMPLE 9) ; et
- le chlorhydrate de 4-hydroxy-4-phényl-1-[3-(3-chloro-4-cyclohexyl phényl)prop-2-ynyl]pipéridine (EXEMPLE 10).

EXEMPLES 11 et 12

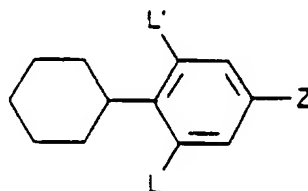
En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 1, par réaction du 4-cyclohexyl-1-éthynylbenzène avec, respectivement, la cyclohexyléthylamine et la 4-phénylpipéridine en présence de formaldéhyde, on obtient :

- 30 - le chlorhydrate de N-cyclohexyl-N-éthyl-3-(4-cyclohexylphényl) prop-2-ynylamine.
- le chlorhydrate de 4-phényl-1-[3-(4-cyclohexylphényl) prop-2-ynyl] pipéridine (EXEMPLE 12).

EXEMPLES 13 à 16

En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 2, par hydrogénation des dérivés acétyléniques obtenus selon les EXEMPLES 4 à 6 et 11, on obtient les *cis*-propénamines du TABLEAU I.

5

TABLEAU I - Composés *cis*

Exemple N°	L	L'	Z	F ; ° C
13	Cl	Cl		189 HCl
14	Cl	H		124 HCl
15	Cl	H		234 HCl
16	H	H		184 HCl

EXEMPLE 17

1-(3-Nitro-4-cyclohexylphényl)-3-(4-phénylpipéridino)propanol

10

13.8 g de la cétone obtenue selon la PRÉPARATION 3 sont mis en suspension dans 300 ml de méthanol. On refroidit le mélange à - 10° C puis on ajoute 8.42 g de borohydrure de sodium et laisse le mélange réactionnel à - 10° C pendant 10 minutes puis on laisse ensuite remonter la température à l'ambiante. Le précipité formé est séparé par filtration et lavé avec du méthanol pour fournir 9.5 g du produit attendu . F = 148-150° C.

EXEMPLE 18

Chlorhydrate de trans 1-[3-[3-(3-nitro-4-cyclohexylphényl)allyl]]-4-phénylpipéridine

10,6 g de l'alcool préparé selon l'EXEMPLE 17 et 10,4 g d'acide
5 paratoluènesulfonique sont mis en solution dans 300 ml de xylène puis on chauffe le
mélange réactionnel à reflux pendant 6 heures sous agitation avec un Dean Stark
pour recueillir l'eau formée. On évapore le solvant sous vide puis successivement
on reprend l'huile résiduelle dans l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse
d'hydroxyde de sodium 0,5N, à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et concentre
10 sous vide à 50 ml de solvant dans lequel on fait alors barboter de l'acide
chlorhydrique gazeux. On concentre sous vide et rince le précipité à l'éther diéthylique
pour obtenir 8 g du chlorhydrate attendu ; F = 225-233° C.

EXEMPLE 19

Chlorhydrate de 3-(N-éthyl-N-phényl)amino-1-(3-chloro-4-
15 ***cyclohexyl)phénylpropanol***

a) En opérant comme décrit dans la PRÉPARATION 3, à partir de la 3-chloro-4-
cyclohexylacétophénone, par réaction avec la phényl éthyl amine, on obtient la 1-(3-
chloro-4-cyclohexylphényl)-3-(N-éthyl-N-phénylamino)propanone.
b) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 17, par réduction de la cétone obtenue
20 dans l'étape (a) avec le borohydrure de sodium, on obtient le produit attendu sous
forme de chlorhydrate ; F = 219° C

EXEMPLE 20

Chlorhydrate de 3-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]-3-aza-spiro[5.5]
25 ***undécane***

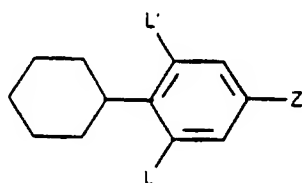
3 g du chlorhydrate du composé acétylénique obtenu selon l'EXEMPLE 1 sont libérés
par une solution aqueuse à 10 % d'hydroxyde de sodium. L'huile obtenue après
extraction à l'éther diéthylique est lavée avec une solution saturée de chlorure de
sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. L'huile résiduelle
est alors reprise dans 100 ml d'acétate d'éthyle additionné de 5 ml de méthanol puis
30 on ajoute 0,2 g de Pd/BaSO₄ et on hydrogène le mélange réactionnel à température
ambiante et à pression atmosphérique. Le catalyseur est séparé par filtration sur
célite et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu obtenu est repris dans le minimum
de méthanol en présence de 50 ml d'acide chlorhydrique 2N puis successivement on
extrait avec du dichlorométhane, lave avec une solution d'acide chlorhydrique 2N.

avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et concentre sous vide pour obtenir 2 g de chlorhydrate attendu : F = 266° C.

EXEMPLES 21 à 26

5 En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 20, par hydrogénation, respectivement, des dérivés acétyléniques préparés selon les EXEMPLES 11, 7, 8, 9, 12 et 10, on obtient, respectivement, les dérivés saturés correspondants du TABLEAU II.

TABLEAU II



Exemple N°	L	L'	Z	F ; ° C
21	H	H		167 HCl
22	Cl	H		152 HCl
23	Cl	H		166 HCl
24	Cl	H		232-234 HCl
25	H	H		260 HCl
26	Cl	H		215 HCl

EXEMPLE 27***Chlorhydrate de 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine***

1 g du composé de l'EXEMPLE 26 et 0,51 g d'acide paratoluènesulfonique sont mis
5 en solution dans 25 ml de xylène. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux
pendant 2 heures puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans une solution
d'hydroxyde de sodium à 10 % puis successivement extrait au dichlorométhane, lavé
à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de
magnésium et concentré sous vide pour obtenir 0,7 g du chlorhydrate attendu ; F =
10 210° C

EXEMPLE 28

a) Acide 4-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-4-hydroxybutyrique.

20 g d'acide 4-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-4-oxo-butyrique sont mis en solution
dans 100 ml de tétrahydrofurane, 8,6 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de
15 sodium et on ajoute 100 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°-5° C
puis on ajoute 3,8 g de borohydrure de sodium et abandonne le mélange pendant
une nuit à température ambiante.

On verse ce mélange réactionnel dans 8 l d'eau puis on ajoute 85 ml d'acide
chlorhydrique concentré pour obtenir le dérivé hydroxylé attendu.

20 b) 5-(3-Chloro-4-cyclohexylphényl)dihydrofuran-2-one.

Le composé obtenu selon (a) est dissous dans 300 ml de toluène et le mélange
réactionnel chauffé à reflux en présence d'un Dean-Stark pour éliminer l'eau. On
concentre ensuite le solvant sous vide pour obtenir la lactone attendue ; m = 16 g ;
F = 60° C.

25 c) Ester méthylique de l'acide 4-chloro-4-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)butyrique.

2,78 g de lactone obtenue selon (b) sont mis en solution dans 30 ml de benzène puis
on ajoute goutte à goutte 2,2 ml de chlorure de thionyle et on chauffe le mélange
réactionnel à reflux pendant 3 heures. On ajoute ensuite ce mélange réactionnel dans
une solution refroidie d'acide chlorhydrique gazeux dans le méthanol et on agite ce
30 mélange pendant une nuit à température ambiante pour ensuite le concentrer sous
vide et obtenir 3,5 g de dérivé chloré attendu.

d) Acide 2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxylique.

3 g de l'ester obtenu selon (c) sont dissous dans 10 ml de t.butanol puis on ajoute
1,5 g de *tert*-butylate de potassium et chauffe ce mélange à reflux pendant 4 heures.
35 On ajoute ensuite après refroidissement 50 ml d'eau et on extrait à l'éther diéthylique.

On effectue ensuite après concentration du solvant une saponification en dissolvant le résidu dans 20 ml d'éthanol et 10 ml d'eau en présence de 0.8 g d'hydroxyde de potassium puis on chauffe ce mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement de la solution on ajoute de l'eau, acidifie par addition d'acide chlorhydrique 6N et extrait à l'éther diéthylique, on sèche et concentre sous vide pour obtenir 1.4 g de l'acide attendu.

EXEMPLES 29 à 32

a) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 28 (a) à partir de l'acide 4-(4-cyclohexylphényl)-4-oxobutyrique, de l'acide 4-(4-cyclohexyl-3,5-dichlorophényl)-4-oxobutyrique, de l'acide 4-(4-cyclohexyl-3-fluorophényl)-4-oxobutyrique, et, respectivement, de l'acide 4-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)-4-oxobutyrique, par réduction avec le borohydrure de sodium on obtient :

- l'acide 4-(4-cyclohexylphényl)-4-hydroxybutyrique (EXEMPLE 29 a) ;
- l'acide 4-(4-cyclohexyl-3,5-dichlorophényl)-4-hydroxybutyrique (EXEMPLE 30 a)
- l'acide 4-(4-cyclohexyl-3-fluorophényl)-4-hydroxybutyrique (EXEMPLE 31 a) ;
- et, respectivement,
- l'acide 4-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)-4-hydroxybutyrique (EXEMPLE 32 a)

b) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 28 (b), à partir des acides hydroxybutyrique obtenus selon les EXEMPLES 29a à 32a, ci-dessus, par chauffage ou reflux dans du toluène en présence d'un Dean Stark, on obtient

- la 5-(4-cyclohexylphényl)dihydrofuran-2-one (EXEMPLE 29 b)
- la 5-(4-cyclohexyl-3,5-dichlorophényl)dihydrofuran-2-one (EXEMPLE 30 b)
- la 5-(4-cyclohexyl-3-fluorophényl)dihydrofuran-2-one (EXEMPLE 31b) et,
- respectivement,
- la 5-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)dihydrofuran-2-one (EXEMPLE 32b)

c) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 28 (c), par réaction des lactones obtenus selon les EXEMPLES 29 (b) et 32 (b) ci-dessus, avec du chlorure de thionyle puis avec HCl dans le méthanol, on obtient :

- le méthyl 4-chloro-4-(4-cyclohexylphényl)butyrate (EXEMPLE 29 c) ;
- le méthyl 4-chloro-4-(4-cyclohexyl-3,5-dichlorophényl)butyrate (EXEMPLE 30 c) ;
- le méthyl-4-chloro-4-(4-cyclohexyl-3-fluorophényl)butyrate (EXEMPLE 31 c) ;
- et respectivement,
- le méthyl-4-chloro-4-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)butyrate (EXEMPLE 31 d).



d) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 28 (d), en chauffant les esters obtenus selon les EXEMPLES 29 (c) à 32 (c), ci-dessus, dans du t-butanol en présence de t-butylate de potassium, on obtient :

- l'acide 2-(4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxylique (EXEMPLE 29 d) :

5 - l'acide 2-(4-cyclohexyl-3,5-dichlorophényl)cyclopropanecarboxylique
(EXEMPLE 30 d) :

- l'acide 2-(4-cyclohexyl-3-fluorophényl)cyclopropanecarboxylique (EXEMPLE 31 d)
et, respectivement,

- l'acide 2-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)cyclopropanecarboxylique (EXEMPLE 32 d).

10 EXEMPLE 33

a) Chlorure de l'acide 2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropane carboxylique.

4 g de l'acide obtenu selon l'EXEMPLE 28 et 3,7 ml de chlorure de thionyle sont
dissous dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. On chauffe le mélange réactionnel à
reflux pendant 3 heures puis on concentre sous vide pour obtenir 5,9 g de chlorure
15 d'acide attendu sous forme d'huile.

b) N-cyclohexyl-N-éthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropane carboxamide
3 g de chlorure d'acide préparé précédemment sont dissous dans 50 ml de
tétrachlorure de carbone puis on ajoute 2,9 g de cyclohexyléthylamine en solution

dans 50 ml de tétrachlorure de carbone et on agite le mélange réactionnel à
température ambiante pendant 20 heures. On lave ensuite la solution à l'eau jusqu'à
20 pH neutre pour obtenir 5,16 g d'amide sous forme d'huile.

EXEMPLES 34 à 37

a) À partir des acides cyclopropanecarboxyliques obtenus comme indiqué dans les
EXEMPLES 29 (d) à 32 (d), par réaction avec le chlorure de thionyle comme décrit
25 dans l'EXEMPLE 33 (a), on obtient.:

- le chlorure de l'acide 2-(4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxylique
(EXEMPLE 34 a) :

- le chlorure de l'acide 2-(4-cyclohexyl-3,5-dichlorophényl)cyclopropane carboxylique
(EXEMPLE 35 a) :

30 - le chlorure de l'acide 2-(4-cyclohexyl-3-fluorophényl)cyclopropane carboxylique
(EXEMPLE 36 a) et, respectivement,

- le chlorure de l'acide 2-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)cyclopropane carboxylique
(EXEMPLE 37 a).

b) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 33 (b), par réaction des chlorures d'acide, obtenus selon les EXEMPLES 34 (a) à 37 (a) ci-dessus, avec la cyclohexyléthylamine, on obtient :

- la N-cyclohexyl-N-éthyl-2-(4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxamide

5 (EXEMPLE 34 b)

- la N-cyclohexyl-N-éthyl-2-(4-cyclohexyl-3,5-dichlorophényl)cyclopropane carboxamide (EXEMPLE 35 b)

- la N-cyclohexyl-N-éthyl-2-(4-cyclohexyl-3-fluorophényl)cyclopropane carboxamide (EXEMPLE 36 b)

10 - la N-cyclohexyl-N-éthyl-2-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)cyclopropane carboxamide (EXEMPLE 37 b)

EXEMPLE 38

Chlorhydrate de [2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropylméthyl]cyclohexyléthylamine

15 5,1 g de l'amide obtenu selon l'EXEMPLE 33 sont dissous dans 50 ml d'éther diéthylique puis on ajoute une suspension de 0,99 g d'hydruure de lithium aluminium dans l'éther diéthylique et on agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à température ambiante, puis on verse dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5 %. On extrait ensuite le mélange réactionnel à l'éther puis successivement
20 on décante, sèche sur sulfate de magnésium, et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pour obtenir 3,54 g du chlorhydrate attendu ; F = 202° C.

EXEMPLE 39

a) En opérant comme décrit dans la PRÉPARATION 3, à partir de la 3-chloro-4-cyclohexylacétophénone, par réaction avec la di-n-hexylamine et le formaldéhyde, on
25 obtient la 1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-3-dihexylaminopropanone.

b) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 17, par réduction de la cétone obtenue dans l'étape (a) avec le borohydruure de sodium, on obtient le 3-dihexylamino-1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propanol.

c) En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 18, par déshydratation de l'alcool
30 obtenu dans l'étape (b), on obtient la N-trans-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]dihexylamine ; F = 128° C.

EXEMPLES 40 à 52

À partir du chlorure de l'acide 2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropane carboxylique, obtenu comme décrit dans l'EXEMPLE 33 (a), par réaction avec,

respectivement, la diéthylamine, la dihexyllamine, la (1-adamantyl)éthylamine, l'éthylphénylamine, la benzylméthylamine, la méthyl (2-phényléthyl)amine, la morpholine, la pipéridine, la 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, la 4-phénylpipéridine, la 4-benzylpipéridine, la 4-(2-phényléthyl)pipéridine, la 3-azaspiro[5.5]undécane et en opérant selon les indications de l'EXEMPLE 33 (b) on obtient :

- le N,N-diéthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxamide (EXEMPLE 40) ;

- le N,N-dihexyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxamide (EXEMPLE 41) ;

- le N-(1-adamantyl)-N-éthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropane carboxamide (EXEMPLE 42) ;

- le N-éthyl-N-phényl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropane carboxamide (EXEMPLE 43) ;

- le N-benzyl-N-méthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropane carboxamide (EXEMPLE 44) ;

- le N-méthyl-N-(2-phényléthyl)-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxamide (EXEMPLE 45) ;

- la 4-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]carbonylmorpholine (EXEMPLE 46) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]carbonylpipéridine (EXEMPLE 47) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]carbonyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (EXEMPLE 48) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]carbonyl-4-phényl pipéridine (EXEMPLE 49) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]carbonyl-4-benzyl pipéridine (EXEMPLE 50) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]carbonyl-4-(2-phényl éthyl)pipéridine (EXEMPLE 51) ;

- la 3-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]carbonyl-3-azaspiro [5.5]undécane (EXEMPLE 52) ;

EXEMPLES 53 à 65

En opérant comme décrit dans l'EXEMPLE 38, par réduction des amides obtenues selon les EXEMPLES 40 à 52, on obtient :

- le N,N-diéthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropylméthylamine (EXEMPLE 53) .

- le N,N-diethyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropylméthanamine

(EXEMPLE 54) ;

- le N-(1-adamantyl)-N-éthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl méthanamine

(EXEMPLE 55) ;

5 - le N-éthyl-N-phényl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropylméthanamine

(EXEMPLE 56) ;

- le N-benzyl-N-méthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropylméthanamine

(EXEMPLE 57) ;

- le N-méthyl-N-(2-phényléthyl)- 2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclo

10 propylméthanamine (EXEMPLE 58) ;

- la 4-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]méthylmorpholine (EXEMPLE 59) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]méthylpipéridine (EXEMPLE 60) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (EXEMPLE 61) ;

15 - la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]méthyl-4-phényl pipéridine

(EXEMPLE 62) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]méthyl -4-benzyl pipéridine

(EXEMPLE 63) ;

- la 1-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]méthyl -4-(2-phényléthyl) pipéridine

20 (EXEMPLE 64) ;

- le 3-[2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropyl]méthyl -3-azaspiro[5.5] undécane

(EXEMPLE 65) ;

EXEMPLE 66

N-Cyclohexyl-N-éthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxamide

25 a) À une solution de 3,4 g (12,2 mmoles) d'acide 2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxylique et 1,25 g (12,3 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml de dioxane, refroidie à - 5° C, on ajoute 1,34 g (12,3 mmoles) de chloroformiate d'éthyle. On maintient cette température interne pendant 20 minutes sous agitation, puis on laisse revenir à la température ambiante, on filtre le

30 chlorhydrate de triéthylamine et on utilise la solution de l'anhydride mixte de l'acide 2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl) cyclopropanecarboxylique et d'ester monoéthylique de l'acide carbonique ainsi obtenu.

À la solution de l'anhydride mixte ainsi obtenue on ajoute une solution de 1,56 g de cyclohexyléthylamine dans 30 ml de tétrahydrofurane et on agite le mélange

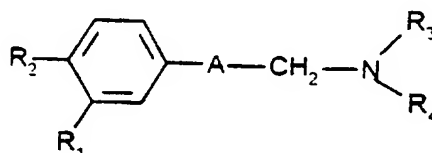
reactionnel pendant 8 heures à la température ambiante. On lave ensuite la solution à l'eau, on la sèche et on évapore le solvant. On obtient ainsi le N-cyclohexyl-N-éthyl-2-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)cyclopropanecarboxamide.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés capables de déplacer la cis N-cyclohexyl N-éthyl-
[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine tritiée de ses récepteurs pour la
préparation de compositions pharmaceutiques destinées à s'opposer à la prolifération
cellulaire.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé capable de
déplacer la cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl] amine tritiée
de ses récepteurs, est choisi dans le groupe constitué par :

a) les amines de formule



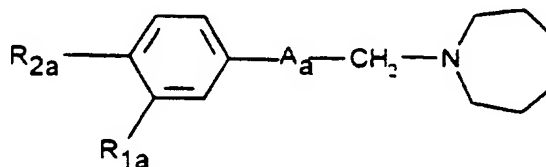
(I)

dans laquelle

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R_2 représente un cyclohexyle ;
- R_3 représente un cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;
- A représente un groupe choisi parmi : $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

b) les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (I) ;

c) les amines de formule (II)



(II)

dans laquelle

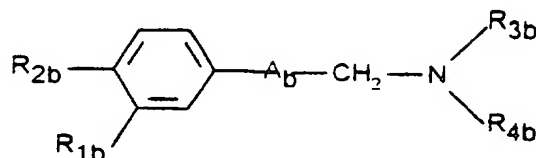
- A_a est un groupe choisi parmi les suivants : $-\text{CO}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
- R_{1a} représente l'hydrogène ou un halogène ;



- R_{2a} est un groupe cyclohexyle ;

d) les sels d'addition d'un acide pharmaceutiquement acceptable des amines de formule (II) ;

e) les amines de formule (III)



(III)

dans laquelle :

- R_{1b} représente l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;

- R_{2b} représente le groupe cyclohexyle,

10 - R_{3b} représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

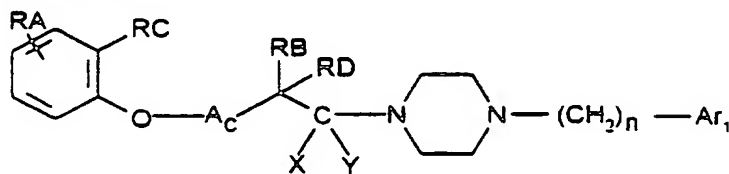
- R_{4b} représente un groupe alkyle en C_1-C_3 identique ou différent du groupe alkyle en R_{3b} ;

- R_{3b} et R_{4b} considérés ensemble pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique de 5 à 7 sommets, choisi parmi pipéridino, morpholino et pyrrolidino ;

- A_b représente le groupe $-CH_2CH_2-$ ou $-CH=CH-$;

f) les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (III).

g) les amines de formule (IV)



(IV)

dans laquelle

- Ar_1 représente un groupe phényle, naphthyle, phényle substitué ou naphthyle substitué,

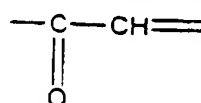
25 - n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 4,

- RB représente un groupe alkyle, et dans ce cas Ac représente une liaison simple et RA et RC , identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi halogène, alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, et alcoxy,

- ou RB et RC forment ensemble un pont $-(CH_2)_p-$ avec p représentant 0, 1 ou 2 et dans ce cas RA représente un groupe hydroxy ou alcoxy situé en position 5 du noyau aromatique qui le porte ou RA représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, en position quelconque du cycle aromatique.

5 - ou RB et RC forment ensemble un pont $-CH=$, et la liaison qui le lie au cycle aromatique est simple, et dans ce cas A_c représente un groupe CH_2 et RA représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou alcoxy situé en position 5 du cycle aromatique qui le porte,

- ou RB et RC forment ensemble une liaison et alors A_c représente un groupement



10

le carbonyle étant lié à l'oxygène et la liaison joignant A_c au carbone porteur de la chaîne latérale est double, et dans ce cas RA représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou alcoxy,

15 - lorsque RB représente un groupe alkyle, X et Y représentent chacun deux atomes d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupe $C=O$, et RD représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

- lorsque RB et RC forment un pont, X et Y représentant chacun deux atomes d'hydrogène et RD, qui n'existe que lorsque toutes les liaisons du carbone qui le porte sont simples, représente un atome d'hydrogène,

20 étant entendu que

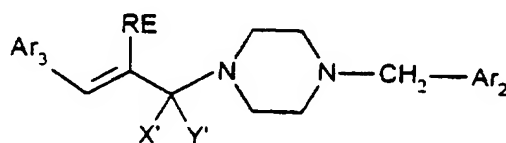
- les termes « alkyle » et « alkoxy » désignent des groupes saturés linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme « substitué » affectant les substituants phényle et naphthyle signifie que ceux-ci peuvent être substitués par un à trois groupes choisis parmi hydroxy, alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alkoxy et halogène,

25

h) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (IV) :

i) les amines de formule (V)



(V)

dans laquelle ;

- A_{12} et A_{13} identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe phényle, ou naphthyle ou phényle substitué par un à trois groupements choisis parmi hydroxy, (C_1-C_6) alkyle, alcoxy, halogène et alkyle, et alkyle substitué par un ou plusieurs halogène ;

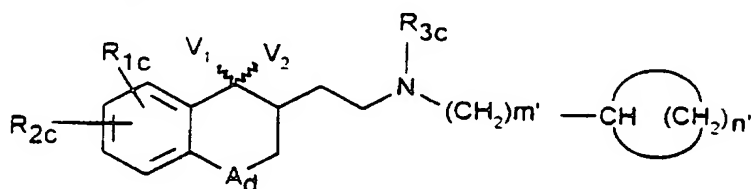
- X et Y représentent chacun deux atomes d'hydrogène ou forment ensemble un groupe oxo.

- RE représente un groupe (C_1-C_6) alkyle.

leurs isomères sous forme pure ou sous forme de mélange.

j) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (V)

k) les amines de formule (VI)



(VI)

dans laquelle ;

- R_{3c} est H ou (C_1-C_3) alkyle ;

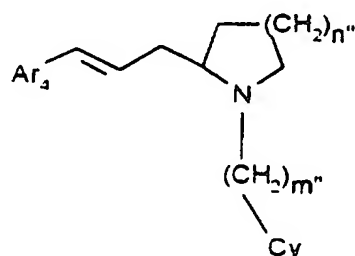
- R_{1c} et R_{2c} identiques ou différents sont choisis parmi H, OH, (C_1-C_3) alkyle, (C_1-C_3) alcoxy, halogène et cyano ; V_1 et V_2 forment ensemble une double liaison liée à un atome d'oxygène ou bien à un radical hydroxyimino N-OH, ou bien sont reliés en une chaîne éthylènedioxy $-O-CH_2-CH_2-O-$;

- A_d représente une liaison de valence, un atome d'oxygène, un groupe méthylène ou encore un groupe éthylène ; m' est égal à zéro, 1 ou 2 ;

- n' a pour valeur un entier de 1 à 5 ;

l) les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (VI)

m) les amines de formule (VII)



(VII)

dans laquelle

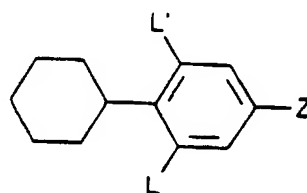
- m'' et n'' représentent 1 ou 2,

- Cy représente un (C₃-C₇)cycloalkyle,

5 - Ar₄ représente un aryle ou un hétéroaryle choisi parmi phényle, naphtyle et thiényle, optionnellement mono- à tri-substitué par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₃)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy ;

n) les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (VII),

o) les amines de formule (VIII)



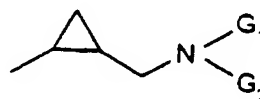
(VIII)

dans laquelle :

- un des L et L' est l'hydrogène et l'autre est hydrogène, fluor, chlore ou nitro ou bien L et L' sont tous les deux un atome de chlore,

15 - Z représente

(i) un groupe de structure



(1)

dans laquelle

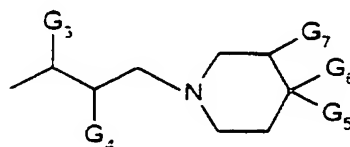
20 - G₁ représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle,

- G₂ représente un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, un groupe phényle, benzyle, phénéthyle éventuellement substitué sur le groupe benzénique du radical par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro.

25 - ou bien G₁ et G₂, ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle monoazoté saturé, ponté ou spiro contenant de 5 à 10 atomes de carbone : un groupe morpholino ; un groupe pipérazino non substitué ou substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle, par un radical phényle, benzyle ou phénéthyle le groupe benzénique étant éventuellement substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro ; un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 4-phénylpipéridino, 4-benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino.

le groupe phényle desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou un groupe nitro,

(ii) un groupe de structure (2)

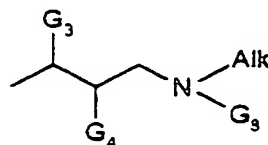


(2)

dans laquelle

- G₃ représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy ;
- G₄ représente l'hydrogène ;
- ou bien G₃ et G₄ ensemble constituent une ou deux liaisons de façon à former avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés un groupe vinyène ou un groupe éthynylène ;
- G₅ représente un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, phénéthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro ;
- G₆ représente un groupe hydroxy ou un hydrogène ;
- G₆ et G₇ représentent l'hydrogène ou peuvent former une liaison ;
- ou bien G₅ et G₆ ensemble, forment un groupe n-pentylène ;

(iii) un groupe de structure (3)



(3)

dans laquelle

- G₃ et G₄ sont tels que définis ci-dessus ;
- Alk représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₆)alkényle ;
- G₅ représente un 1-adamantyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle, ou un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, 2-phénéthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro,
- ou bien Alk et G₅, identiques ou différents, représentent un groupe (C₄-C₆)alkyle ;
- G₅ n'étant pas un (C₃-C₆) cycloalkyle lorsque L est l'hydrogène ou un atome de fluor ou de chlore, L est l'hydrogène et Alk est un (C₁-C₆)alkyle ;

(p) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables des amines de formule (VIII).

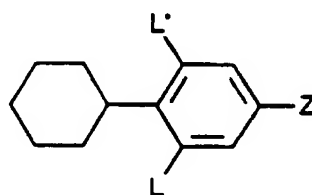
3 Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'amine est choisie dans le groupe constitué par :

- 5 • cis N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- trans N-cyclohexyl N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- N-cyclohexyl N-éthyl [3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl] amine
- 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]azépane
- trans N,N-dicyclohexyl 3-[(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- 10 • N-cyclohexyl N-éthyl[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2-ynyl] amine
- 1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-3-(cyclohexyléthylamino)propan-1-one
- 1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-3-(cyclohexyléthylamino)propan-1-ol
- trans N,N-diéthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl] amine
- 4-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]morpholine
- 15 • 4-[3-chloro-4-cyclohexylphényl]but-2-ényl]morpholine
- 4-[4-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)butyl]morpholine

et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

4. Une amine choisie parmi le groupe consistant en :

(A) un composé de formule



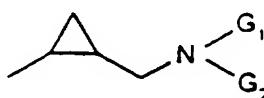
(VIII)

dans laquelle :

- un des L et L' est l'hydrogène et l'autre est choisi parmi hydrogène, fluor, chlore ou nitro ou bien L et L' sont tous les deux un atome de chlore,

- Z représente

(i) un groupe de structure



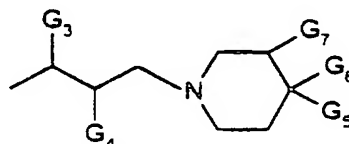
(1)

dans laquelle

- G₁ représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle,



- G_2 représente un (C_1 - C_6) alkyle, un (C_3 - C_6)cycloalkyl(C_1 - C_3)alkyle, un (C_3 - C_7)cycloalkyle, un groupe phényle, benzyle, phénéthyle éventuellement substitué sur le groupe benzénique du radical par un halogène, par un groupe méthoxy ou un nitro.
- ou bien G_1 et G_2 ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un
- 5 hétérocycle monoazoté saturé, ponté ou spiro contenant de 5 à 10 atomes de carbone : un groupe morpholino ; un groupe pipérazino non substitué ou substitué en position 4 par un (C_1 - C_4)alkyle, par un radical phényle, benzyle ou phénéthyle le groupe benzénique étant éventuellement substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro ; un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-
- 10 tétrahydropyridin-1-yle, 4-phénylpipéridino, 4-benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino, le groupe phényle desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou un groupe nitro,
- (ii) un groupe de structure (2)



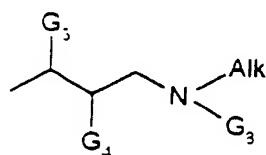
(2)

15

dans laquelle

- G_3 représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy ;
- G_4 représente l'hydrogène ;
- ou bien G_3 et G_4 ensemble constituent une ou deux liaisons de façon à former avec
- 20 les atomes de carbone auxquels ils sont liés un groupe vinyène ou un groupe éthynylène ;
- G_5 représente un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, phénéthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro ;
- 25 - G_6 représente un groupe hydroxy ou un hydrogène ;
- G_6 et G_7 représentent l'hydrogène ou peuvent former une liaison ;
- ou bien G_5 et G_6 ensemble, forment un groupe n-pentylène ;
- G_6 étant l'hydroxyle et G_5 et G_7 pouvant former une liaison seulement lorsque G_5 est autre que benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué.

(iii) un groupe de structure (3)



(3)

dans laquelle

- 5 - G₃ et G₄ sont tels que définis ci-dessus ;
- Alk représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₆)alkényle ;
- G₃ représente un 1-adamantyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle ou un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, 2-phényléthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un
- 10 halogène, un groupe méthoxy ou un groupe nitro,
- ou bien Alk et G₃, identiques ou différents représentent un groupe (C₄-C₆)alkyle ;
- G₄ n'étant pas un (C₃-C₆) cycloalkyle lorsque L est l'hydrogène ou un atome de fluor ou de chlore, L' est l'hydrogène et Alk est un (C₁-C₆)alkyle ;

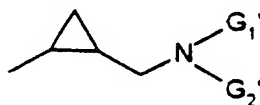
(B) les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables du composé de formule

15 (VIII).

5. Une amine selon la revendication 4 de formule (VIII) dans laquelle l'halogène est le chlore ou le fluor, un des L et L' étant l'hydrogène et l'autre fluor, chlore ou nitro ou bien L et L' identiques étant hydrogène ou chlore.

6. Une amine selon la revendication 5 de formule (VIII) dans laquelle Z représente

20 (i) un groupe de structure (1')



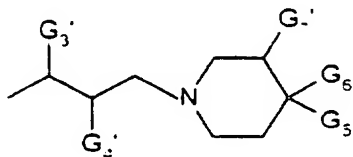
(1')

dans laquelle

- G₁' représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ;
- 25 - G₂' représente un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle ou un groupe choisi parmi les radicaux phényle, benzyle, 2-phényléthyle, le groupe benzénique desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro,
- ou bien G₁ et G₂ ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un
- 30 groupe morpholino, pyrrolidino, pipéridino, hexahydroazépino, ou un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 4-phénylpipéridino, 4-

benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino, le groupe phényle desdits radicaux pouvant être non substitué ou substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou un groupe nitro.

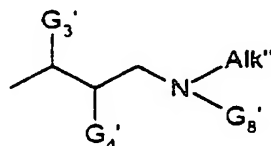
(ii), un groupe de structure (2')



(2')

dans laquelle G₃' et G₄' sont hydrogène ou, ensemble, forment une liaison, dans la configuration trans ou, de préférence, cis, G₆' et G₇' sont l'hydrogène et G₅' est phényle ou benzyle, ou bien G₅' et G₆', ensemble, forment un groupe 1.5-pentylène ;

(iii) un groupe de structure (3')



(3')

dans laquelle G₃' et G₄' sont tels que définis ci-dessus, Alk'' est (C₁-C₆)alkyle, G₈' représente un groupe 1-adamantyle, phényle, benzyle ou 2-phényléthyle ou bien Alk'' et G₃' identiques, représentent chacun un groupe (C₄-C₆)alkyle et ses sels et solvants pharmaceutiquement acceptables.

7. Une amine selon la revendication 6, choisie dans le groupe consistant en :

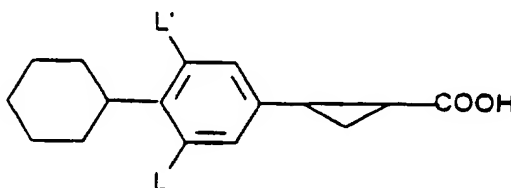
- N-benzyl N-méthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]amine
- 1-(3-nitro-4-cyclohexylphényl)-3-(4-phénylpipéridino)propanol
- trans 3-[3-(3-nitro-4-cyclohexylphényl)allyl]-4-phénylpipéridine
- 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)prop-2-ynyl]-4-phénylpipéridine
- 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine
- 1-[3-(4-cyclohexylphényl)propyl]-4-phénylpipéridine
- cis-3-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]-3-aza-spiro[5.5]undécane
- 3-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]-3-aza-spiro[5.5]undécane
- cis N-adamantan-1-yl-N-éthyl-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- 4-benzyl-1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]pipéridine
- 1-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)-3-(4-phénylpipéridine-1-yl)propan-1-ol
- cis N-éthyl N-phényl[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- N-phénéthyl N-méthyl-1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)propyl]amine

- N-cyclohexyl N-éthyl-1-[3-(3,5-dichloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine
- trans N,N-dihexyl[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]amine

et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

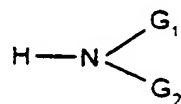
8 Procédé pour la préparation d'une amine selon la revendication 4, caractérisé en ce que .

- soit, on fait réagir un dérivé fonctionnel de l'acide cyclopropanecarboxylique de formule (IX)



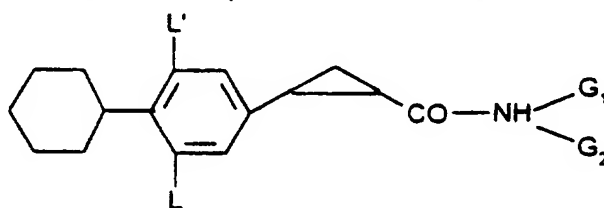
(IX)

10 dans laquelle L et L' sont tels que définis à la revendication 4, avec une amine de formule (X)



(X)

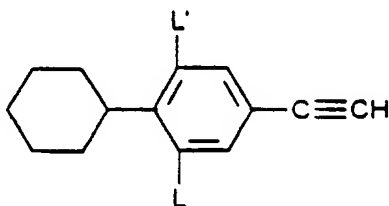
15 dans laquelle G₁ et G₂ sont tels que définis ci-dessus et on soumet ensuite l'amide ainsi obtenue de formule (XI)



(XI)

20 à une réduction pour isoler les amines de formule (VIII), dans laquelle Z est un groupe de structure (1) sous forme de bases libres ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ;

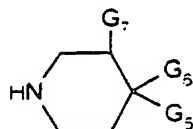
- soit, on fait réagir un composé de formule (XII)



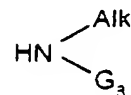
(XII)



dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus, avec le formaldéhyde et une amine choisie parmi celles de formule (XIII) et (XIV)

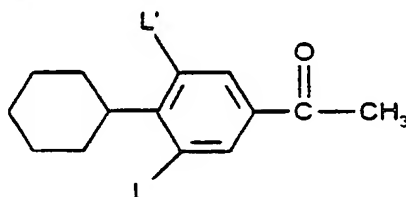


(XIII)



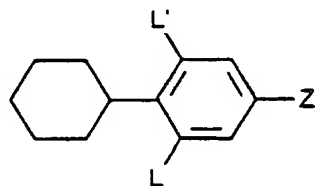
(XIV)

- et on soumet éventuellement le produit ainsi obtenu de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2) ou (3) où G₃ et G₄, ensemble, constituent deux liaisons de façon à former, avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, un groupe éthynylène, à une hydrogénation avec deux ou une mole d'hydrogène de façon à isoler le composé correspondant de formule (VIII) dans laquelle Z est un groupe de structure (2) ou (3) où G₃ et G₄ représentent, respectivement, tous les deux un atome d'hydrogène ou, ensemble, une liaison formant, avec les deux atomes de carbone auxquels ils sont liés, un groupe vinyène ; ou on soumet éventuellement le produit ainsi obtenu de formule (VIII), dans laquelle Z a la structure (2) où G₅ est phényle, G₆ est hydroxyle et G₇ est l'hydrogène, à une déshydratation pour isoler un composé de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2) où G₅ est phényle et G₆ et G₇, ensemble, forment une liaison ; lesdits composés pouvant être isolés sous forme de base libre ou d'un de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptable ;
- soit, on fait réagir une acétophénone de formule (XV)



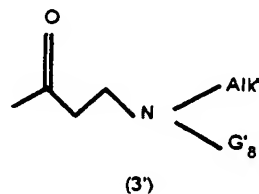
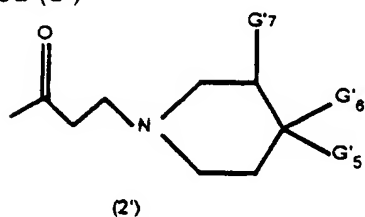
(XV)

- dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus, avec le formaldéhyde et une amine de formule (XIII) ou (XIV) ci-dessus, puis on soumet le produit ainsi obtenu de formule (XVI)



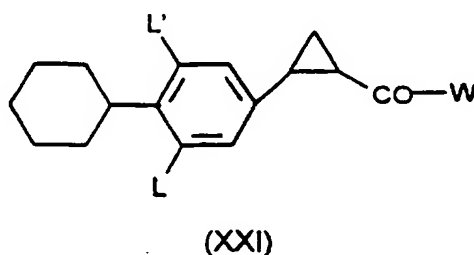
(XVI)

dans laquelle L et L' sont tels que définis ci-dessus et Z' représente une structure (2') ou (3')



où Alk', G'5, G'6, G'7 et G'8 sont tels que définis ci-dessus, à une réduction de la cétone de façon à isoler le composé correspondant de formule (VIII) dans laquelle Z est un groupe de structure (2) ou (3) où G3 est hydroxy et G4 est l'hydrogène, puis on soumet éventuellement le produit ainsi obtenu de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2), où G5 est phényle, G6 est hydroxyle et G7 est l'hydrogène, à une déshydratation pour isoler un composé de formule (VIII) dans laquelle Z a la structure (2), où G5 est phényle et G6 et G7, ensemble, forment une liaison ; lesdits composés pouvant être isolés sous forme de base libre ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ;

9. Un composé de formule (XXI)



dans laquelle L et L' sont tels que définis à la revendication 4 et W est l'hydroxyle ou un groupe de structure -NG₁G₂ où :

- G₁ représente un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ;
- G₂ représente un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyle ; un groupe phényle, benzyle, phénéthyle éventuellement substitué sur le groupe benzénique du radical par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro,
- ou bien G₁ et G₂ ensemble, forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle monoazoté saturé, ponté ou spiro contenant de 5 à 10 atomes de carbone : un groupe morpholino ; un groupe pipérazino non substitué ou substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle, par un radical phényle, benzyle ou phénéthyle le groupe benzénique étant éventuellement substitué par un halogène, par un groupe méthoxy ou nitro ; un groupe choisi parmi les radicaux 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 4-phénylpipéridino, 4-benzylpipéridino, 4-phénéthylpipéridino,

les groupes phényles desdits radicaux pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, par un groupe méthoxy ou un groupe nitro ;

ainsi que les sels de métaux alcalins et d'amines secondaires et tertiaires et les dérivés fonctionnels de l'acide de formule (XXI) où W est hydroxyle.

- 5 10. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, une amine selon l'une quelconque des revendications 4 à 7.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'unité de dosage.
12. Composition pharmaceutique selon les revendications 10 et 11 pour
- 10 l'administration par voie orale.
13. Composition pharmaceutique selon les revendications 10 et 11 pour l'administration par voie topique.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 contenant de 0,0001 à 10 % de principe actif.
- 15 15. Utilisation selon les revendications 1 ou 2 caractérisées en ce que la prolifération cellulaire est hormono-sensible.
16. Utilisation selon les revendications 1 ou 2 caractérisées en ce que la prolifération cellulaire est hormono-insensible.

1/2

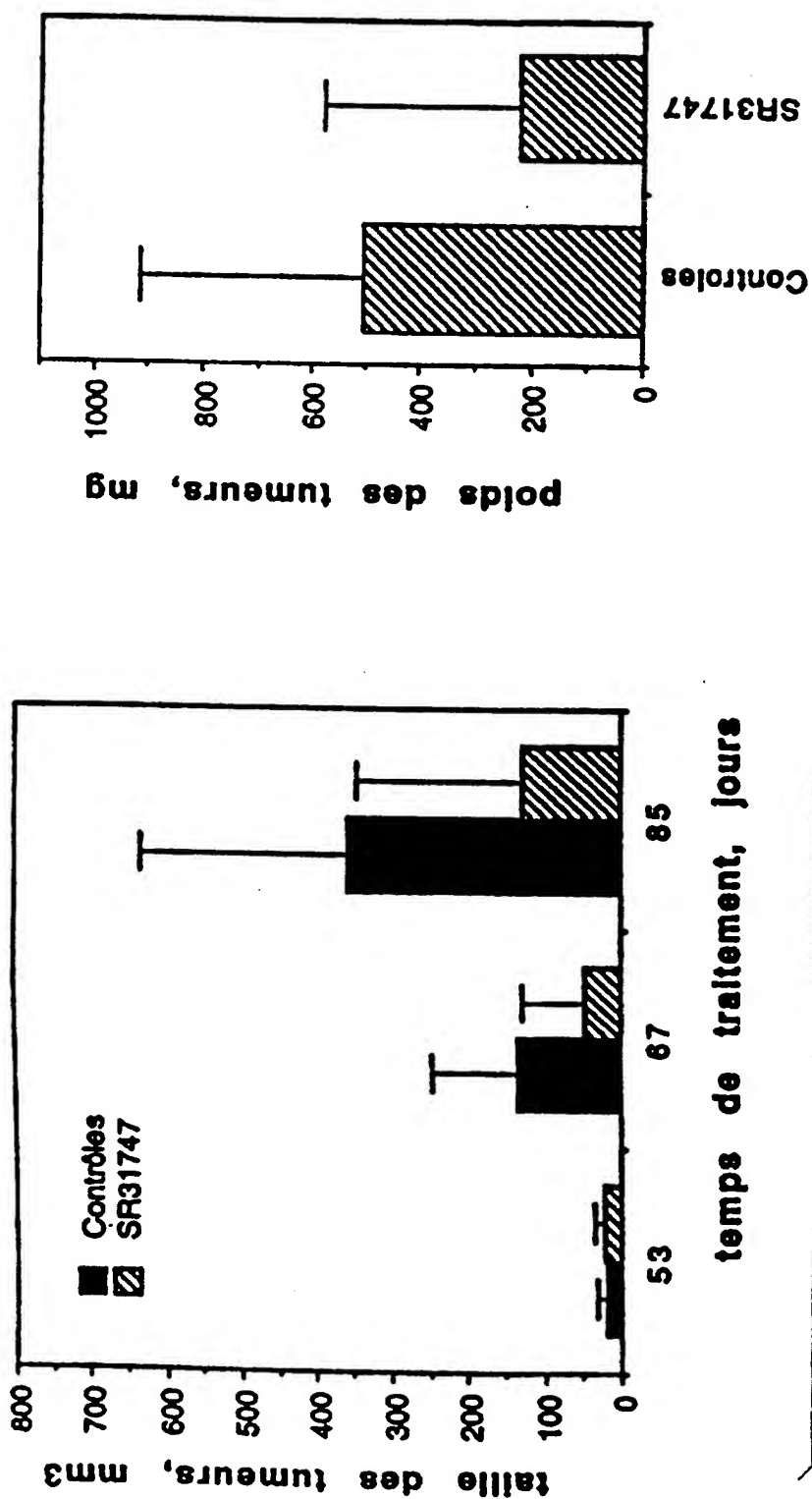


FIG.1

2/2

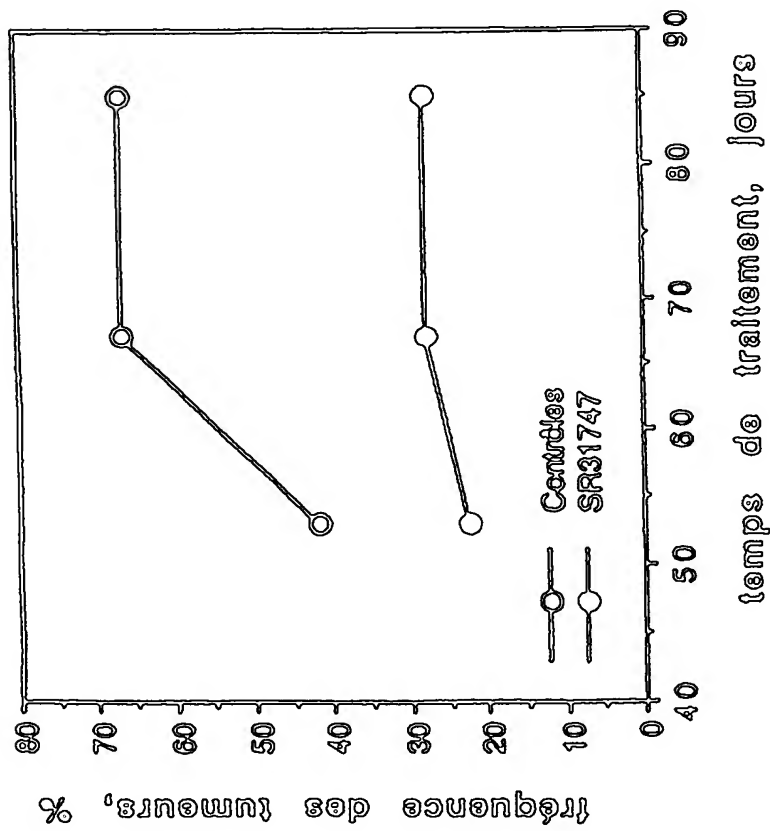
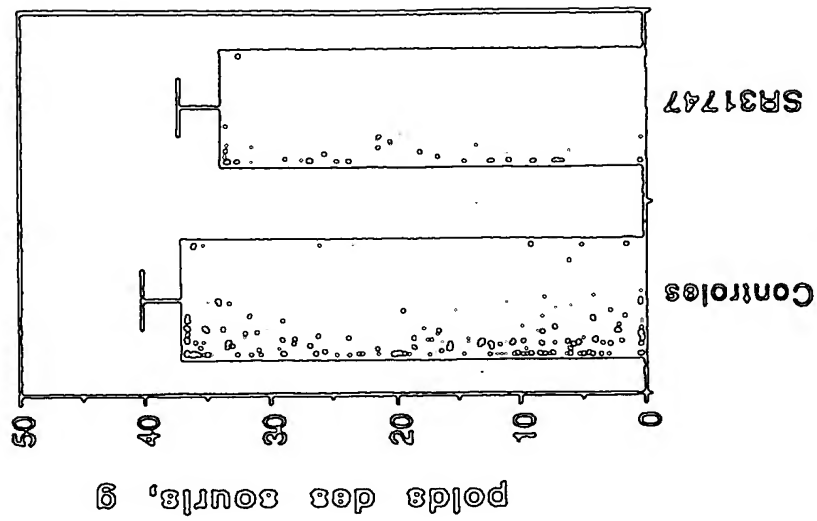


FIG.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 97/01409

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/135 A61K31/55 A61K31/445 A61K31/535 A61K31/40
 A61K31/495 A61K31/35 C07D211/14 C07D211/70 C07C211/29
 C07C211/41 C07C211/52 C07C211/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SILVE ET AL.: "The immunosuppressant SR 31747 blocks cell proliferation by inhibiting a steroid isomerase in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> " MOL. CELL. BIOL., vol. 16, no. 6, June 1996, pages 2719-2727, XP000645472 see the whole document ---	1-3
X	CASELLAS ET AL.: "Immunopharmacological profile of SR 31747 : In-vitro and in-vivo studies on humoral and cellular responses" J. NEUROIMMUNOL., vol. 52, no. 2, July 1994, pages 193-203, XP000645469 see the whole document ---	1-3

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 1997

Date of mailing of the international search report

03/12/1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01409

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VILNER ET AL.: "Cytotoxic effects of sigma ligands : sigma receptor-mediated alterations in cellular morphology and viability" J. NEUROSCI., vol. 15, no. 1, January 1995, pages 117-134, XP000645466 see the whole document	1-3
Y	BRENT ET AL.: "Sigma-binding site ligands inhibit cell proliferation in mammary and colon carcinoma cell lines and melanoma cells in culture" EUR. J. PHARMACOL., vol. 278, no. 2, 15 May 1995, pages 151-160, XP000645467 see the whole document	1,2
Y	EP 0 461 986 A (SANOFI SA) 18 December 1991 cited in the application see the whole document	1-3
Y	EP 0 707 004 A (ADIR) 17 April 1996 cited in the application see the whole document	1,2
A	EP 0 376 850 A (SANOFI SA) 4 July 1990 cited in the application * the whole document, in particular page 5, lines 25-40 *	1-3
A	FR 2 249 659 A (CLIN MIDY) 30 May 1975 cited in the application see the whole document	1-6,8, 10-12
X	FR 2 455 889 A (MAGGIONI FARMACEUTICI) 5 December 1980 see page 1 see the claims page 11	4-6,10
X	FR 2 016 169 A (SCHERICO LTD) 8 May 1970 see the whole document	9
A	FR 2 132 547 A (ETABLISSEMENTS CLIN-BYLA) 24 November 1972 see the whole document	4-6
A	US 4 537 902 A (E. J. CRAGOE) 27 August 1985 see tables I,III	4,7,9
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01409

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BOURRIE ET AL.: "A sigma ligand, SR 31747A, potently modulates Staphylococcal enterotoxin B-induced cytokine production in mice"</p> <p>IMMUNOLOGY, vol. 88, no. 3, July 1996, pages 389-393, XP002047071 see the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1,4-6, 10,15,16</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01409

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0461986 A	18-12-91	FR 2663328 A	20-12-91
		AT 132861 T	15-01-96
		AU 647481 B	24-03-94
		AU 7843491 A	19-12-91
		CA 2044484 A	15-12-91
		CZ 9101818 A	19-01-94
		DE 69116237 D	22-02-96
		DE 69116237 T	25-07-96
		ES 2084792 T	16-05-96
		HU 9500617 A	28-11-95
		IL 98479 A	27-11-95
		JP 2620422 B	11-06-97
		JP 4321676 A	11-11-92
		LT 704 A, B	31-01-95
		LV 10433 A	20-02-95
		LV 10433 B	20-08-95
		MX 9203360 A	01-07-92
		NO 180195 B	25-11-96
		PL 165842 B	28-02-95
		RU 2070194 C	10-12-96
		US 5296596 A	22-03-94
		US 5231092 A	27-07-93
EP 0707004 A	17-04-96	FR 2725445 A	12-04-96
		AU 3311495 A	26-04-96
		CA 2160214 A	11-04-96
		CN 1133288 A	16-10-96
		FI 954719 A	11-04-96
		JP 8176129 A	09-07-96
		NO 954010 A	11-04-96
		NZ 280192 A	27-02-96
		ZA 9508532 A	10-05-96
EP 0376850 A	04-07-90	FR 2641276 A	06-07-90
		AU 618439 B	19-12-91
		AU 4737989 A	05-07-90
		CA 2006896 A	30-06-90
		DK 674589 A	01-07-90
		ES 2055138 T	16-08-94
		FI 98811 B	15-05-97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01409

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0376850 A		HU 211155 B	30-10-95
		IE 63689 B	31-05-95
		IL 92889 A	27-02-94
		JP 2588977 B	12-03-97
		JP 3002116 A	08-01-91
		MX 9203624 A	01-09-92
		PT 92761 B	31-01-96
		US 5449693 A	12-09-95
		US 5354781 A	11-10-94
FR 2249659 A	30-05-75	GB 1475314 A	01-06-77
		AT 337165 B	10-06-77
		BE 821571 A	17-02-75
		CA 1045137 A	26-12-78
		CH 593907 A	30-12-77
		DD 115110 A	12-09-75
		DE 2451474 A	07-05-75
		DK 570374 A	23-06-75
		JP 50077351 A	24-06-75
		NL 7414310 A	07-05-75
		US 4104383 A	01-08-78
FR 2455889 A	05-12-80	DE 3017815 A	27-11-80
		GB 2050358 A	07-01-81
		JP 56008351 A	28-01-81
FR 2016169 A	08-05-70	AT 302263 A	15-09-72
		BE 737717 A	20-02-70
		CH 529093 A	15-10-72
		DE 1942521 A	26-02-70
		DK 128070 B	25-02-74
		GB 1279438 A	28-06-72
		NL 6912462 A	24-02-70
		SE 362239 B	03-12-73
		US 3674832 A	04-07-72
FR 2132547 A	24-11-72	NONE	
US 4537902 A	27-08-85	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

L. Recherche Internationale No

PCT/FR 97/01409

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/135 A61K31/55 A61K31/445 A61K31/535 A61K31/40
A61K31/495 A61K31/35 C07D211/14 C07D211/70 C07C211/29
C07C211/41 C07C211/52 C07C211/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K C07C C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SILVE ET AL.: "The immunosuppressant SR 31747 blocks cell proliferation by inhibiting a steroid isomerase in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> " MOL. CELL. BIOL., vol. 16, no. 6, juin 1996, pages 2719-2727, XP000645472 voir le document en entier ---	1-3
X	CASELLAS ET AL.: "Immunopharmacological profile of SR 31747 : In-vitro and in-vivo studies on humoral and cellular responses" J. NEUROIMMUNOL., vol. 52, no. 2, juillet 1994, pages 193-203, XP000645469 voir le document en entier ---	1-3
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

"Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 novembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/12/1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités. avec le cas échéant. l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>VILNER ET AL.: "Cytotoxic effects of sigma ligands : sigma receptor-mediated alterations in cellular morphology and viability"</p> <p>J. NEUROSCI.,</p> <p>vol. 15, no. 1, janvier 1995,</p> <p>pages 117-134, XP000645466</p> <p>voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3
Y	<p>BRENT ET AL.: "Sigma-binding site ligands inhibit cell proliferation in mammary and colon carcinoma cell lines and melanoma cells in culture"</p> <p>EUR. J. PHARMACOL.,</p> <p>vol. 278, no. 2, 15 mai 1995,</p> <p>pages 151-160, XP000645467</p> <p>voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2
Y	<p>EP 0 461 986 A (SANOFI SA) 18 décembre 1991</p> <p>cité dans la demande</p> <p>voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3
Y	<p>EP 0 707 004 A (ADIR) 17 avril 1996</p> <p>cité dans la demande</p> <p>voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2
A	<p>EP 0 376 850 A (SANOFI SA) 4 juillet 1990</p> <p>cité dans la demande</p> <p>* le document en entier, surtout page 5</p> <p>lignes 25-40 *</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3
A	<p>FR 2 249 659 A (CLIN MIDY) 30 mai 1975</p> <p>cité dans la demande</p> <p>voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6,8, 10-12
X	<p>FR 2 455 889 A (MAGGIONI FARMACEUTICI) 5 décembre 1980</p> <p>voir page 1</p> <p>voir les revendications page 11</p> <p style="text-align: center;">---</p>	4-6,10
X	<p>FR 2 016 169 A (SCHERICO LTD) 8 mai 1970</p> <p>voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	9
A	<p>FR 2 132 547 A (ETABLISSEMENTS CLIN-BYLA)</p> <p>24 novembre 1972</p> <p>voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	4-6
A	<p>US 4 537 902 A (E. J. CRAGOE) 27 août 1985</p> <p>voir tableaux I,III</p> <p style="text-align: center;">---</p>	4,7,9
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. demande internationale No
PCT/FR 97/01409

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>BOURRIE ET AL.: "A sigma ligand, SR 31747A, potentially modulates Staphylococcal enterotoxin B-induced cytokine production in mice"</p> <p>IMMUNOLOGY, vol. 88, no. 3, juillet 1996, pages 389-393, XP002047071 voir le document en entier -----</p>	<p>1,4-6, 10,15,16</p>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Requête internationale No

PCT/FR 97/01409

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0461986 A	18-12-91	FR 2663328 A	20-12-91
		AT 132861 T	15-01-96
		AU 647481 B	24-03-94
		AU 7843491 A	19-12-91
		CA 2044484 A	15-12-91
		CZ 9101818 A	19-01-94
		DE 69116237 D	22-02-96
		DE 69116237 T	25-07-96
		ES 2084792 T	16-05-96
		HU 9500617 A	28-11-95
		IL 98479 A	27-11-95
		JP 2620422 B	11-06-97
		JP 4321676 A	11-11-92
		LT 704 A,B	31-01-95
		LV 10433 A	20-02-95
		LV 10433 B	20-08-95
		MX 9203360 A	01-07-92
		NO 180195 B	25-11-96
		PL 165842 B	28-02-95
		RU 2070194 C	10-12-96
		US 5296596 A	22-03-94
		US 5231092 A	27-07-93
EP 0707004 A	17-04-96	FR 2725445 A	12-04-96
		AU 3311495 A	26-04-96
		CA 2160214 A	11-04-96
		CN 1133288 A	16-10-96
		FI 954719 A	11-04-96
		JP 8176129 A	09-07-96
		NO 954010 A	11-04-96
		NZ 280192 A	27-02-96
		ZA 9508532 A	10-05-96
EP 0376850 A	04-07-90	FR 2641276 A	06-07-90
		AU 618439 B	19-12-91
		AU 4737989 A	05-07-90
		CA 2006896 A	30-06-90
		DK 674589 A	01-07-90
		ES 2055138 T	16-08-94
		FI 98811 B	15-05-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Union Internationale No

PCT/FR 97/01409

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0376850 A		HU 211155 B	30-10-95
		IE 63689 B	31-05-95
		IL 92889 A	27-02-94
		JP 2588977 B	12-03-97
		JP 3002116 A	08-01-91
		MX 9203624 A	01-09-92
		PT 92761 B	31-01-96
		US 5449693 A	12-09-95
		US 5354781 A	11-10-94
FR 2249659 A	30-05-75	GB 1475314 A	01-06-77
		AT 337165 B	10-06-77
		BE 821571 A	17-02-75
		CA 1045137 A	26-12-78
		CH 593907 A	30-12-77
		DD 115110 A	12-09-75
		DE 2451474 A	07-05-75
		DK 570374 A	23-06-75
		JP 50077351 A	24-06-75
		NL 7414310 A	07-05-75
		US 4104383 A	01-08-78
FR 2455889 A	05-12-80	DE 3017815 A	27-11-80
		GB 2050358 A	07-01-81
		JP 56008351 A	28-01-81
FR 2016169 A	08-05-70	AT 302263 A	15-09-72
		BE 737717 A	20-02-70
		CH 529093 A	15-10-72
		DE 1942521 A	26-02-70
		DK 128070 B	25-02-74
		GB 1279438 A	28-06-72
		NL 6912462 A	24-02-70
		SE 362239 B	03-12-73
		US 3674832 A	04-07-72
FR 2132547 A	24-11-72	AUCUN	
US 4537902 A	27-08-85	AUCUN	

